

Efecto del daño de vías dopaminérgicas mesencefálicas en la conducta adictiva al tabaco. Revisión generadora de una hipótesis

ELIZABETH ESCOBAR ARRIAGA*

OLIVER PÉREZ BAUTISTA*

ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS‡

RAÚL H. SANSORES*,‡

* Fundación Clínica Médica Sur, Unidad Respiratoria y Clínica de Atención al Fumador.

‡ INER Ismael Cosío Villegas, Departamento de Investigación en Tabaquismo.

Trabajo recibido: 22-XII-2006; aceptado: 07-II-2007

RESUMEN

56

El tabaquismo es la enfermedad prevenible que se relaciona con más problemas de salud y causas de muerte en el mundo. Se ha estimado una prevalencia de 1,100 millones de personas en el mundo con adicción al tabaco. La adicción a la nicotina depende de múltiples factores; está documentado que el sistema nervioso central desempeña un importante papel en su desarrollo a través de la estimulación de receptores neuronales dopaminérgicos

Palabras clave: por la nicotina. La dopamina tiene su Adicción, dependencia, dopamina, sustancia nigra y área tegmental ventral mesencéfalo, nicotina, tabaquismo.

Key words: Addiction, dopamine, dependence, mesencephalus, nicotine, tobacco use.

que el sistema dopaminérgico está involucrado de manera importante en la adicción a la nicotina. Las lesiones neurotóxicas del sistema mesolímbico o la administración sistémica de un bloqueador del receptor de nicotina reduce la administración de nicotina en roedores; sin embargo, estos hallazgos se han realizado en modelos animales, siendo difícil corroborarlos en humanos porque no se puede experimentar en ellos y causarles daño tóxico o vascular de las vías dopaminérgicas mesencefálicas. Una estrategia circunstancial apropiada podría llevarse a cabo analizando la conducta en términos de adicción de sujetos con lesiones del mesencéfalo, secundarias a un evento vascular cerebral.

ABSTRACT

Tobacco use, a well known cause of death, represents a preventable disease related to many health problems. Epidemiological studies estimate a prevalence of 1,100 million tobacco dependent people. Nicotine addiction depends on multiple factors; studies have reported that the central nervous system plays an important role through the stimulation of neuronal dopaminergic nicotine receptors. The main dopamine synthesis sites are located in the neurons of the substantia nigra and the ventral tegmental area of the mesencephalus, which are projected towards the basal ganglia and accumbens nuclei. In vivo studies suggest that the dopaminergic cistern is highly implicated in nicotine dependence, showing that the neurotoxic lesions of the mesolimbic system or the systemic administration of nicotine receptor blockers reduce the quantity of nicotine administered. Nevertheless, these studies have been carried out in animal models; thus, such findings can not be confirmed in humans due to methodological limitations (i.e. it is unethical to produce toxic or vascular damage of the mesencephalic dopaminergic tracts). It could be possible to carry out such a study in patients with mesencephalic injuries secondary to stroke.

GENERALIDADES

El consumo de drogas lícitas, como tabaco y alcohol, e ilícitas, como cocaína, morfina y heroína, entre otras, ocasiona un enorme gasto económico, social y moral¹ y lo convierte en un problema mundial de alta prioridad.

El tabaquismo constituye la enfermedad prevenible que se relaciona con más problemas de salud y causas de muerte en el mundo. La OMS estima que existen actualmente en el mundo alrededor de 1,100 millones de personas con tabaquismo^{2,3}. En México, durante el año 2000 se estimó que más de 40,000 defunciones anuales están asociadas al consumo del tabaco. El costo que este problema de salud pública tiene para nuestra sociedad se refleja en muertes prematuros, invalidez de la población productiva y en un deterioro de la calidad de vida de los mexicanos. Además, la atención a los padecimientos agudos y crónicos causados por el tabaquismo afecta severamente el presupuesto de los sistemas de atención a la salud⁴.

Si bien, es cierto que la causa de la adicción a la nicotina depende de factores ambientales, psicológicos, económicos y genéticos, el sistema nervioso central (SNC) desempeña un importante papel en su desarrollo⁵. Las evidencias acumuladas en los últimos años permiten afirmar que las adicciones son enfermedades crónicas cuyo origen se asienta en el SNC⁶. Mientras que el uso inicial de una droga tiene carácter voluntario, el estado adictivo es la consecuencia de cambios agudos cerebrales que se repiten con cada episodio de administración de la sustancia que, finalmente, conducen a modificaciones perdurables.

La estimulación de receptores neuronales por la nicotina ejerce acción sobre las vías dopaminérgicas, que son las responsables de los mecanismos de adaptación, respuesta y recompensa y, por consiguiente, de los cambios que provocan la búsqueda y el comportamiento del individuo en el proceso adictivo.

La dopamina se sintetiza principalmente en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo; sus proyecciones más importantes son hacia la región de los núcleos basales y el núcleo *accumbens* a través de las proyecciones que se originan en el área tegmental ventral (ATV)⁷⁻¹⁰.

Estudios con técnicas de microdiálisis en animales, que miden la liberación de dopamina en los circuitos mesolimbocorticales y con técnicas electrofisiológicas, que revelan la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, constatan el patrón común de acción de la nicotina, que tiene la capacidad de aumentar la biodisponibilidad de la dopamina sináptica en las terminales nerviosas mesolimbocorticales, produciendo o no un incremento paralelo de la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas en estas vías¹¹. La nicotina provoca elevación de la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas en el ATV, así como una regulación directa en la terminal nerviosa de las áreas de proyección.

Estos estudios sugieren que el sistema dopaminérgico, el cual se origina de los cuerpos celulares en el ATV y sus proyecciones hacia el núcleo *accumbens*, está implicado de manera importante en los efectos adictivos de la nicotina; por ejemplo, las lesiones neurotóxicas del sistema mesolímbico o la administración sistémica de un bloqueador del receptor de nicotina reducen la autoadministración de nicotina en roedores^{12,13}. Sin embargo, la sugerencia de que la dopamina media las señales de recompensa de la nicotina es incongruente con los estudios clínicos en humanos sanos y esquizofrénicos, en donde se demostró que la administración de un antagonista del receptor de dopamina aumenta la recaptura de dopamina y el hábito de fumar^{14,15}.

Por tanto, queda mucho por investigar acerca del sistema dopaminérgico y su papel en la conducta adictiva al tabaco en los seres humanos, en quienes resulta difícil comprobar los mismos hallazgos que en modelos animales, pues no se dispone de métodos inocuos para evaluar neurotransmisores en regiones concretas del cerebro, y cuando existen, utilizan técnicas indirectas con poca resolución anatómica.

Así pues, la neurobiología de la adicción al tabaco constituye un campo amplio de estudio para valorar estrategias y posibles soluciones terapéuticas de la adicción al tabaco.

Este trabajo pretende desarrollar la hipótesis que sustenta que el mesencéfalo es un coprotagonista del proceso adictivo en términos de su corresponsabilidad en las sensaciones de bienestar y recompensa que produce el fumador cada

vez que inhala el humo. Describiremos inicialmente los mecanismos neurobiológicos del proceso adictivo, considerando la nicotina, los receptores y las neuronas dopaminérgicas, y luego analizaremos el efecto experimental del daño de las vías dopaminérgicas mesencefálicas especulando sobre el potencial efecto del daño ocasionado por un evento vascular cerebral en las regiones involucradas en el proceso adictivo.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DEL PROCESO ADICTIVO

El SNC desempeña un importante papel en el desarrollo de las diversas adicciones. La estimulación de receptores neuronales por dichas sustancias genera mecanismos de adaptación y respuesta. En la sinapsis, vía de comunicación entre las neuronas, el impulso eléctrico se convierte en una mediación química originada por la liberación de sustancias de las terminales nerviosas conocidas como neurotransmisores.

Neurotransmisores y conducta adictiva

La respuesta originada por la acción del neurotransmisor o por la sustancia sobre el receptor, puede ser de tipo inhibitoria o excitatoria, de acuerdo con los cambios ejercidos en el potencial de membrana o de los canales iónicos. En la actualidad se conocen infinidad de sustancias que reúnen las características de un neurotransmisor dentro del SNC, como el receptor gabaérgico (GABA), glutamato, noradrenalina, dopamina, serotonina, péptidos N y las endorfinas. Una característica de la adicción es que la exposición a la sustancia adictiva genera diferentes respuestas que se deben a diversas vías moleculares; por ejemplo, la cocaína y la anfetamina bloquean los receptores de dopamina y norepinefrina en el cerebro y producen un estado eufórico y estimulación psicomotora. La nicotina activa los receptores acetilcolinérgicos-nicotínicos cerebrales y produce una sensación de relajación, alerta y relativa tranquilidad. La morfina activa receptores opioides localizados en neuronas cerebrales que producen un estado eufórico dramático y bloquea la sensación negativa del dolor. Estas drogas son altamente adictivas, pero se ha observado que hay individuos

más susceptibles que otros. Por ello, consideramos que existen cambios psiconeurológicos que llevan al desarrollo de la adicción y que se establecen cuando el uso de sustancias adictivas resulta en una neuroadaptación¹⁶.

Una sustancia adictiva tiene el potencial, según su estructura química, de producir la liberación de una sustancia particular, estimular receptores determinados, inhibir los mecanismos de transporte del neurotransmisor o de estimular múltiples receptores. En el caso de la adicción a la nicotina, el neurotransmisor más involucrado es la dopamina.

Nicotina y factores neurobiológicos

La nicotina es un alcaloide natural derivado de la hoja del tabaco *Nicotiana tabacum*. La nicotina, principal compuesto adictivo del tabaco, es un potente modulador de la actividad del SNC y uno de los pocos agonistas colinérgicos que atraviesa la barrera hematoencefálica; incrementa el flujo de iones y la liberación de neurotransmisores, aumenta la actividad de diversos sistemas neuronales y evoca una variedad de estados conductuales. Su administración produce efectos fisiológicos como incremento en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, y un aumento dosis-dependiente en la secreción de prolactina y la hormona adrenocorticotrófica, que resulta en un aumento en la secreción de cortisol^{17,18}. Los efectos específicos de la nicotina sobre el SNC incluyen desincronización del electroencefalograma, incremento del flujo sanguíneo e incremento de metabolismo de la glucosa cerebral por la estimulación de receptores nicotínicos en el cerebro anterior basal. Este efecto puede bloquearse con el antagonista nicotínico, mecamilamina^{19,20}. En humanos, la nicotina incrementa la excitación, la atención visual y la percepción²¹, pero también disminuye el tiempo de reacción, previene el decline en la eficiencia en el tiempo y detiene las respuestas inapropiadas²²⁻²⁴.

Receptores nicotínicos en el sistema nervioso central

Los receptores colinérgicos pueden dividirse en muscarínicos y nicotínicos, basados en la activi-

dad de los alcaloides agonistas naturales, muscarina y nicotina. Los efectos importantes de la nicotina sobre el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso autónomo (SNA) se median por receptores colinérgicos nicotínicos neuronales (nAChR). Existen 16 tipos diferentes de nAChR que normalmente responden al neurotransmisor acetilcolina, que difieren en su distribución cerebral y en los detalles de su estructura exacta y características^{25,26}. Estos receptores, además, son parte de una gran familia de canales iónicos que incluyen al GABA, al serotoninérgico (5-HT3) y a los receptores glicinérgicos. Los nAChR son receptores heterólogos pentaméricos ionotrópicos (Na^{+} + Ca^{++}) con un peso molecular de 300 kDa, establecidos presinápticamente a través del SNC y posinápticamente en el SNA que modulan la liberación de neurotransmisores y los potenciales ganglionares²⁷. Los nAChR representan una gran familia de canales catiónicos con diversas estructuras y propiedades que se componen de dos subunidades α y tres no α , comúnmente llamadas β ²⁸. Los nAChR se han encontrado en corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, hipocampo, ganglios basales, cerebro medio y posterior²⁹.

La nicotina estimula la liberación de dopamina y norepinefrina a través de sus receptores nAChR en circuitos neuronales específicos involucrados estrechamente en las llamadas funciones de recompensa^{30,31}. Esta acción puede sustentar la capacidad adictiva de la nicotina.

Neuronas dopaminérgicas y mesencéfalo

La dopamina es uno de los transmisores más intensamente estudiados debido a que está involucrado en varios desórdenes neurológicos y mentales; se deriva de la fenilalanina y se sintetiza principalmente en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo. El mayor reservorio dopaminérgico del SNC se encuentra en el mesencéfalo. Las neuronas dopaminérgicas corresponden a menos del 1% del número total de neuronas cerebrales y al 3-5% de neuronas de la sustancia nigra; además, desempeñan un importante papel en los sistemas cardiovascular, renal, hormonal y nervioso central^{32,33}.

Las neuronas dopaminérgicas son grupos celulares anatómicos y funcionalmente heterogé-

neos localizados en el diencéfalo, mesencéfalo y bulbo olfativo. El grupo celular dopaminérgico más prominente se encuentra en la parte ventral del mesencéfalo, el cual contiene aproximadamente más del 90% del total de neuronas dopaminérgicas cerebrales³². El número de cuerpos celulares dopaminérgicos en seres humanos es variable dependiendo de la edad y va desde 590,000 en la cuarta década de la vida a 350,000 en la sexta década³⁴. Las neuronas dopaminérgicas desempeñan un papel importante en el sistema de retroalimentación que controla muchas de las sensaciones específicas.

En las adicciones, la dopamina desempeña el papel primordial en la producción de los estados placenteros relacionados con la ingesta de diversas sustancias, y la coloca como el neurotransmisor más importante en los mecanismos de adicción. Estudios neurofarmacológicos establecen la importancia de este neurotransmisor y la adicción al tabaco, así como de cocaína, opioideos y etanol. Ejerce su acción a través de receptores específicos (D1 a D5), los cuales pueden mostrar actividad agonista o antagonista ante diversas sustancias.

59

Sistemas dopaminérgicos y la adicción

El sistema dopaminérgico mesencéfalico se subdivide en cuatro sistemas en el SNC, cada uno con funciones altamente específicas (Figura 1):

1. *Nigroestriado*. Se origina de la sustancia nigra y termina en los núcleos basales
2. *Mesolímbico*. Sus vías van del ATV y se proyectan al núcleo *accumbens* y amígdala
3. *Mesocortical*. Su vía también se origina en el ATV y se proyecta hacia la corteza cerebral
Estas son las vías de recompensa mejor involucradas en el proceso de adicción; hay evidencia experimental de que cada vez que el fumador inhala nicotina, se activan las neuronas dopaminérgicas del ATV y de aquí parten vías al núcleo *accumbens*, entre otras regiones mesolímbicas.
4. *Tuberohipofisario*. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el que presenta la principal actividad relacionada con los estados de recompensa. Sin embargo, el que quizás sea el

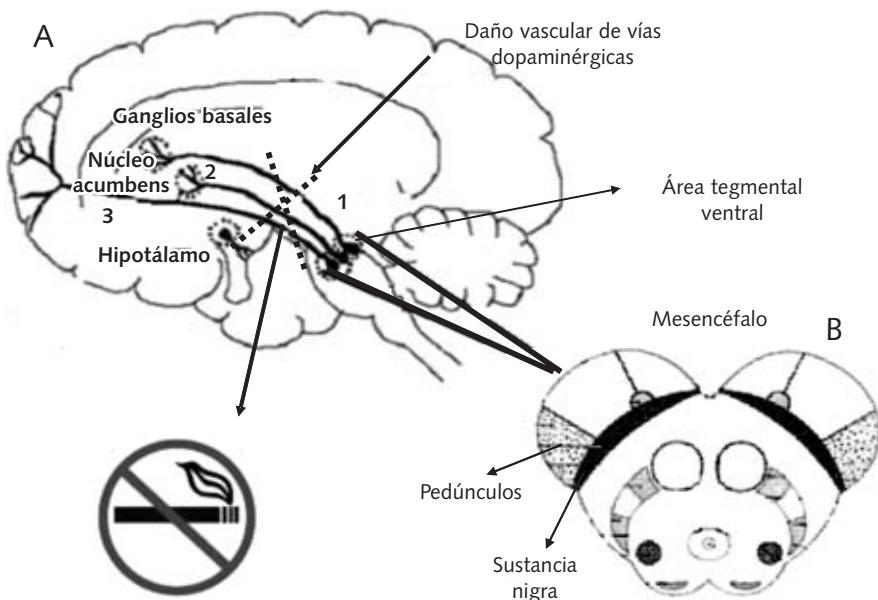


Figura 1. "Oso de la adicción". a. corte sagital de las estructuras del cerebro medio o mesencéfalo. Se muestran el área tegmental ventral y las vías dopaminérgicas que llevan y traen información a diferentes regiones fuera del cerebro medio (ver texto); la figura señala que si en alguna parte de su recorrido estas vías se dañaran, el placer asociado al consumo de nicotina desaparece, b. amplificación del mesencéfalo en corte transversal y desde una perspectiva posteroanterior; muestra la sustancia nigra y los pedúnculos, que son las regiones donde se encuentra el mayor acúmulo de neuronas dopaminérgicas. Dadas las características funcionales de esta estructura y su semejanza a la cara de un oso, nosotros la hemos denominado como el "*oso de la adicción*", nominativo afortunado en términos didácticos porque subraya la importante participación de esta región en los procesos adictivos.

mejor conocido es el sistema nigroestrial que se origina en la zona compacta de la sustancia nigra y extiende sus fibras al conocido estriado dorsal (núcleo caudado y putamen); el sistema nigroestrial desempeña un papel esencial en el control de los movimientos motores voluntarios. Más mediales a esta vía se encuentran los sistemas dopaminérgicos mesocorticales y mesolímbicos, los cuales se originan de las células dopaminérgicas presentes en el ATV. Estos dos sistemas están involucrados en las emociones basadas en el medio ambiente incluyendo motivación y desánimo. Las neuronas del ATV se proyectan más prominentemente en el núcleo *accumbens*, tubérculo ol-

fatorio, pero también inervan el septum, amígdala e hipocampo.

El uso de sustancias que bloquean la respuesta dopaminérgica ha sido la base para el manejo de diversas adicciones. Se necesitan más estudios en este tipo de manejo con el fin de regular las respuestas originadas por la dopamina como principal neurotransmisor relacionado con los sistemas de recompensa³⁵.

Área tegmental ventral y la adicción a la nicotina

Por medio del mecanismo de acción de los receptores acetilcolinérgicos-nicotínicos, la nicotina

puede activar neuronas del área ATV y de la sustancia nigra compacta, y causar un aumento de la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, que ha sido demostrado en varios estudios en humanos y animales como una de las áreas más importantes en el procesamiento de la información sensorial, emocional, motivacional y en la conducta de asociación y recompensa³⁶⁻³⁸.

Las neuronas del ATV están constituidas por neuronas dopaminérgicas con proyecciones al sistema límbico y a la corteza cerebral, y están implicadas en la atención, memoria, recompensa y motivación. Estudios *in vivo* con unidades electrofisiológicas han demostrado que las neuronas del ATV responden a estímulos nuevos, respuestas inesperadas de recompensa y memoria sensorial predictiva, además de la codificación de respuesta y error³⁹.

Desafortunadamente, la mayoría de los criterios para la identificación de neuronas dopaminérgicas del ATV están basados en técnicas indirectas y es difícil hacer patente la evidencia. Por ejemplo, en estudios *in vivo* se utilizan pruebas extracelulares con potenciales de acción y estímulos nocivos que provocan respuestas de excitación e inhibición para la identificación de neuronas dopaminérgicas. En la mayoría de los casos, las neuronas han sido identificadas usando criterios fisiológicos y farmacológicos en donde se ha observado que sólo aproximadamente el 55% de las neuronas del ATV son dopaminérgicas, en comparación con la sustancia nigra compacta en donde el 90% de las neuronas son dopaminérgicas⁴⁰⁻⁴².

Existen estudios en animales con técnicas de microdialisis que miden la liberación de dopamina en los circuitos mesolimbocorticales, y con técnicas electrofisiológicas que revelan la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, que constatan el patrón común de acción de la nicotina, la cual tiene la capacidad de aumentar la biodisponibilidad de la dopamina sináptica en las terminales nerviosas mesolimbocorticales, produciendo o no un incremento paralelo de la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas en estas vías⁴³. La nicotina provoca una elevación de la actividad neurofisiológica de las neuronas dopaminérgicas en el ATV, así como una regulación directa en la terminal nerviosa de las áreas de proyección.

Efecto de las lesiones del ATV y bloqueo de los receptores de dopamina en la conducta adictiva a la nicotina

Los estudios realizados en animales de laboratorio que incluyen modelos conductuales, neuroquímicos, neurofisiológicos y moleculares, han localizado los lugares sinápticos y mecanismos de transducción que son blanco de la nicotina en el cerebro y han detallado las adaptaciones crónicas tras el consumo prolongado⁴⁴.

Los estudios clínicos y experimentales distinguen entre el uso ocasional de una droga adictiva, del uso repetitivo de una droga y la emergencia de adicción crónica. El principal campo de las investigaciones en neurociencias es comprender los mecanismos celulares y moleculares que median la transición entre el uso de una droga de forma ocasional, en forma controlada, y la pérdida de control por la adquisición de una droga.

En el caso de la adicción a la nicotina se ha observado que la autoadministración de nicotina intravenosa (iv) es bloqueada por la administración de antagonistas de dopamina en seres humanos y por lesiones selectivas en el núcleo *accumbens* en animales^{7,13}. Estudios en animales confirman que los núcleos tegmental pedunculopontinos se encuentran fuertemente asociados a la modulación de la actividad de los receptores dopamino-colinérgicos del ATV y que la estimulación eléctrica de estos núcleos provoca un aumento en el flujo de dopamina, probando que la infusión intranigra de mecamilamina, un antagonista específico de los receptores de dopamina, disminuye el aumento y la actividad de la dopamina inhibiendo la respuesta a la autoestimulación y la autoadministración de nicotina y cocaína en ratas⁴⁵⁻⁴⁷. En otro estudio realizado por Lanca et al, se reporta que las lesiones excitotóxicas de los núcleos tegmental pedunculopontinos y ATV disminuyen la autoadministración de nicotina iv⁴⁸.

61

CONCLUSIONES

Implicación de las rutas de recompensa en la práctica clínica

Esta revisión describe evidencias de las interacciones del sistema de recompensa de vías dopami-

nérgicas mesencefálicas y en especial del sistema mesolímbico que se origina del área tegmental ventral con proyecciones hacia el núcleo *accumbens* y corteza cerebral entre los receptores dopaminérgicos, y cómo las alteraciones en el circuito neuronal pueden ocasionar respuestas emocionales aberrantes que se observan en desórdenes como la adicción; además de sustentar la acción directa de la nicotina sobre los receptores dopaminérgicos y la posibilidad de que estas rutas de recompensa estén intensamente involucradas en la adicción a la nicotina.

Diversos estudios realizados en animales son consistentes y sugieren que las lesiones del sistema mesolímbico, incluyendo ATV, y de los núcleos tegmentales pedunculopontinos no sólo disminuyen la autoadministración de nicotina sino que también aumentan las propiedades de aversión a la nicotina; sin embargo, resulta difícil comprobar estos mismos hallazgos en humanos dado que no se dispone de métodos inocuos para evaluar neurotransmisores en regiones concretas del cerebro; cuando existen, utilizan técnicas indirectas con baja resolución anatómica ya que no es posible experimentar con seres humanos causando daño tóxico o vascular en vías dopaminérgicas mesencéfálicas. Ante estas limitaciones metodológicas, una estrategia circunstancial apropiada sería el análisis conductual en términos de adicción de los sujetos con lesiones del mesencéfalo debido a un evento vascular cerebral. Esto es factible porque los estudios disponibles indican que las áreas cerebrales más sensibles a las drogas en este momento son las mismas que en el animal de laboratorio (Figura 1).

Queda mucho por investigar en el campo de la neurofisiología y su papel en el mecanismo de adicción, pues existen numerosas preguntas sin respuesta sobre estos mecanismos y su papel específico, así como la evaluación de estas rutas en seres humanos. Finalmente, consideramos que los conocimientos y las evidencias que hasta ahora se tienen acerca de las respuestas neuroadaptativas y los mecanismos neurofisiológicos en la adicción a la nicotina sugieren una gran oportunidad de búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para la adicción, no sólo a la nicotina sino también de otras drogas en los seres humanos.

REFERENCIAS

1. Parada TI, Arredondo LA, Arjonilla AS. *Costos de hospitalización por farmacodependencia para población no asegurada en México*. Salud Mental 2003; 26:17-24.
2. Tapia CR, Kuri MP, Hoy GMJ. *Panorama epidemiológico del tabaquismo en México*. Salud Pública Méx 2001;43:478-484.
3. World Health Organization. *The smoking epidemic-A fire in the global village*. 25th August, Ginebra: 1997, Press Release WHO/61.
4. Villalba CJ, Ramírez VA, Sansores RH. *Costos de la atención médica*. CONADIC Informa. Boletín Especial de Tabaquismo. 2001;3:2.
5. Picciotto MR, Corrigall WA. *Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics*. J Neurosci 2002;22:3338-3341.
6. Leshner AI. *Drug abuse and addiction treatment research. The next generation*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:691-694.
7. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. *The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine*. Psychopharmacology 1992;107:285-289.
8. Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL. *Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area*. Brain Res 1994;653:278-284.
9. Picciotto MR, Corrigall WA. *Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics*. J Neurosci 2002; 22:3338-3341.
10. Laviolette SR, van der Kooy D. *Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area*. Mol Psychiatry 2003;8:50-59.
11. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. *Neuroscience of addiction*. Neuron 1998;21:467-476.
12. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. *The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine*. Psychopharmacology (Berl) 1992;107:285-289.
13. Corrigall WA, Coen KM. *Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration*. Psychopharmacology (Berl) 1991;104:171-176.
14. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. *Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings*. Am J Psychiatry 1998;155:1490-1501.
15. McEvoy JP, Freudreich O, Levin ED, Rose JE. *Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl) 1995;119: 124-126.
16. Kauer JA. *Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse*. Annu Rev Physiol 2004;66:447-475.
17. Newhouse PA, Sunderland T, Narang PK, et al. *Neuroendocrine, physiologic, and behavioral responses fol-*

- lowing intravenous nicotine in nonsmoking healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease.* Psychoneuroendocrinology 1990;15:471-484.
18. Benowitz NL. *Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics.* Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36:597-613.
19. Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE. *Mecamylamine reduces some EEG effects of nicotine chewing gum in humans.* Pharmacol Biochem Behav 1988;30:149-153.
20. London ED. *Effects of nicotine on cerebral metabolism.* Ciba Found Symp 1990;152:131-140.
21. Linville DG, Arneric SP. *Cortical cerebral blood flow governed by the basal forebrain: age-related impairments.* Neurobiol Aging 1991;12:503-510.
22. Linville DG, Williams S, Raszkiewicz JL, Arneric SP. *Nicotinic agonists modulate basal forebrain control of cortical cerebral blood flow in anesthetized rats.* J Pharmacol Exp Ther 1993;267:440-448.
23. Jones GM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA. *Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease.* Psychopharmacology (Berl) 1992;108:485-494.
24. Wesnes K, Warburton DM. *Smoking, nicotine and human performance.* Pharmacol Ther 1983;21:189-208.
25. Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N, et al. *International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits.* Pharmacol Rev 1999;51:397-401.
26. Wonnacott S. *Presynaptic nicotinic ACh receptors.* Trends Neurosci 1997;20:92-98.
27. Role LW, Berg DK. *Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses.* Neuron 1996;16:1077-1085.
28. Mihailescu S, Drucker-Colin R. *Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders.* Arch Med Res 2000;31:131-144.
29. Court J, Martin-Ruiz C, Graham A, Perry E. *Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology.* J Chem Neuroanat 2000;20:281-298.
30. Benwell ME, Balfour DJ. *Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain.* Eur J Pharmacol 1997;325:13-20.
31. Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S. *Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated rats.* J Neurochem 1997;68:1511-1519.
32. Björklund A, Lindvall O. *Dopamine-containing systems in the CNS.* In: Björklund A, Hokfelt T, editors. *Handbook of chemical neuroanatomy. Classical transmitters in the CNS.* Part 1. Vol 2. Amsterdam: El-sevier; 1984.p. 55-122.
33. Chinta SJ, Andersen JK. *Dopaminergic neurons.* Biochem Cell Biol 2005;37:942-946.
34. Bogerts B, Hantsch J, Herzer M. *A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics.* Biol Psychiatry 1983;18:951-969.
35. Wise RA. *Dopamine, learning and motivation.* Nat Rev Neurosci 2004;5:483-494.
36. Pidoplichko VI, Noguchi J, Areola OO, et al. *Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction.* Learn Mem 2004;11:60-69.
37. Baxter MG, Murray EA. *The amygdala and reward.* Nat Rev Neurosci 2002;3:563-573.
38. Wise RA. *Dopamine, learning and motivation.* Nat Rev Neurosci 2004;5:483-494.
39. Nicola SM, Taha SA, Kim SW, Fields HL. *Nucleus accumbens dopamine release is necessary and sufficient to promote the behavioral response to reward-predictive cues.* Neuroscience 2005;135:1025-1033.
40. Hyland BI, Reynolds JN, Hay J, Perk CG, Miller R. *Firing modes of midbrain dopamine cells in the freely moving rat.* Neuroscience 2002;114:475-492.
41. Mantz J, Thierry AM, Glowinski J. *Effect of noxious tail pinch on the discharge rate of mesocortical and mesolimbic dopamine neurons: selective activation of the mesocortical system.* Brain Res 1989; 476:377-381.
42. Ungless MA, Magill PJ, Bolam JP. *Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli.* Science 2004;303:2040-2042.
43. Dani JA, Heinemann S. *Molecular and cellular aspects of nicotine abuse.* Neuron 1996;16:905-908.
44. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al. *Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal.* Am J Psychiatry 1991;148:621-626.
45. Corrigall WA, Coen KM, Zhang J, Adamson L. *Pharmacological manipulations of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine.* Psychopharmacology (Berl) 2002;160:198-205.
46. Chen J, Nakamura M, Kawamura T, Takahashi T, Nakahara D. *Roles of pedunculopontine tegmental cholinergic receptors in brain stimulation reward in the rat.* Psychopharmacology 2006;184:514-522.
47. Forster GL, Blaha CD. *Pedunculopontine tegmental stimulation evokes striatal dopamine efflux by activation of acetylcholine and glutamate receptors in the midbrain and pons of the rat.* Eur J Neurosci 2003; 17:751-762.
48. Lanca AJ, Adamson KL, Coen KM, Chow BI, Corrigall WA. *The pedunculopontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat: a correlative neuroanatomical and behavioral study.* Neuroscience 2000;96: 735-742.

Correspondencia:

Dra. Elizabeth Escobar Arriaga.
Fundación Clínica Médica Sur,
Unidad Respiratoria. Puente de
Piedra Núm. 150. Torre II, colonia
Toriello Guerra. México, D.F.,
14050. Teléfono y fax 54247200,
extensión 4448, 54240252.
Correo electrónico:
dra_elis@yahoo.com.mx