



Centros de Integración juvenil, A.C.

Especialidad para el tratamiento de las adicciones

8ª Generación

2011-2012

Artículo de Revisión

Para concluir el programa Académico de la Especialidad para el Tratamiento de las Adicciones

Tema: Tabaquismo, depresión y ansiedad.

Alumna: Heidi Aldana Montero

Asesor: Dra. Luisa Piedad Manrique Carmona

Firma:

Ciudad de México a 15 de Abril del 2013

Resumen.

La adicción al tabaco es una de las principales causas de morbimortalidad y deterioro de la calidad de vida, y ocasiona cerca de 6 millones de muertes al año a nivel mundial.

En México sigue siendo un problema de salud pública, especialmente entre los adolescentes, adultos jóvenes y mujeres ya que las enfermedades relacionadas a su consumo se encuentran dentro de las 10 primeras causas de mortalidad.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA 2011), existen 17.3 millones de fumadores y 21 millones de exfumadores.

Por otro lado, la depresión en nuestro país tiene una prevalencia con inicio temprano del 2.0%, con un promedio de siete episodios a lo largo de la vida y se clasifica entre las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel nacional.

Y en cuanto a los trastornos de ansiedad por su parte, son los más frecuentes según resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP), con un 14.3%. Aunque la ansiedad es una respuesta emocional cotidiana, los estados de ansiedad intensos y crónicos pueden producir malestar clínicamente significativo, así como conductas desadaptadas como fumar.

El objetivo del presente trabajo es reseñar información actualizada sobre el tabaquismo, la depresión y la ansiedad.

Palabras Clave: Tabaquismo, depresión, ansiedad, nicotina.

Summary.

Snuff addiction is a major cause of morbidity and impaired quality of life, and causes about 6 million deaths worldwide.

In Mexico remains a public health problem, especially among teens, young adults and women since diseases related to consumption are among the 10 leading causes of mortality.

According to the National Survey of Addictions 2011 (ENA 2011), there are 17.3 million smokers and 21 million former smokers. Furthermore, depression in our country has a prevalence with early onset of 2.0%, with an average of seven episodes throughout life and is ranked among the leading causes of morbidity and mortality nationwide.

And as for anxiety disorders in turn, are the most frequent as results from the National Survey of Psychiatric Epidemiology (ENEP), with 14.3%. Although anxiety is an emotional response daily, intense anxiety states and chronic can cause clinically significant distress and maladaptive behaviors like smoking.

The aim of this paper is to review current information on smoking, depression and anxiety.

Keywords: smoking, depression, anxiety, nicotine.

Introducción.

El consumo de tabaco y la exposición a su humo se mantienen como la primera causa de muerte prevenible a nivel mundial. Poco más de mil millones de personas fuman tabaco en el mundo y su consumo mata a cerca de 6 millones de personas, causando importantes pérdidas económicas¹. De continuar con esta tendencia, para el 2030 el tabaco matará a más de 8 millones de personas al año; siendo el 80% de estas muertes en países de ingresos bajos y medios².

El consumo de tabaco es factor de riesgo para 6 de las principales causas de mortalidad a nivel mundial^{3, 4}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 700 millones de niños en el mundo, respira aire contaminado por humo de tabaco, siendo la exposición en el hogar la de mayor importancia⁵.

El tabaquismo en México sigue siendo un problema de salud pública, especialmente entre los adolescentes⁶, adultos jóvenes y mujeres⁷.

Las enfermedades relacionadas con el consumo directo e indirecto de tabaco, como el infarto agudo del miocardio, las enfermedades cerebro vasculares, las respiratorias crónicas y el cáncer de pulmón continúan en nuestro país dentro de las 10 primeras causas de mortalidad⁸.

La Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA 2011) reporta una prevalencia de consumo activo de tabaco de 21.7%, lo que corresponde a 17.3 millones de mexicanos fumadores. El 31.4% de los hombres y el 12.6% de las mujeres son fumadores activos (12 millones de hombres y 5.2 millones de mujeres). El 8.9% de la población entre 12 y 65 años de edad reportó ser fumador diario (7.1 millones). 13.2% de los hombres y 4.8% de las mujeres fuman diariamente. El 26.4% (21 millones) reportaron ser exfumadores, 20.1% ser fumadores ocasionales y el 51.9% de la población reportó nunca haber fumado. Los fumadores diarios en promedio inician el consumo diario de tabaco a los 20.4 años; los hombres a los 20 y las mujeres a los 21.7 años. La ENA 2011 también reporta una prevalencia de exposición al humo de tabaco ambiental (HTA) de 30.2% esto quiere decir que 12.5 millones de mexicanos que nunca han fumado se encuentran expuestos al HTA. El 26.1% de los adultos y el 36.4% de los adolescentes reportaron estar expuestos al HTA, siendo más

frecuente la exposición entre la población joven, siendo mayor entre los adolescentes de 15 a 17 años y los adultos jóvenes de 18 a 25 años. La población está expuesta principalmente en el hogar (18%) y en los lugares de trabajo (10.2%). Para las mujeres el primer sitio de exposición es el hogar (19.7%), mientras que para los hombres es el trabajo (18.2%). El 58.4% de los fumadores ha intentado dejar de fumar; la mayoría lo han hecho súbitamente (57.2%), o disminuyendo gradualmente el número de cigarrillos (17.6%). El 14% dejó de comprar cigarrillos, 4.2% han sustituido el fumar por otras actividades y el 2% se han sometido a un tratamiento. En general el 79.6% de los participantes ha escuchado hablar de medicamentos para dejar de fumar. Del 26.4% de exfumadores el 34.3% refiere que la principal razón para dejar de fumar es la conciencia del daño a su salud.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Adicciones (SISVEA) 2009⁹, reporta que el 54.6% que corresponde a más de la mitad de las mujeres que acudieron a solicitar tratamiento reportó que el tabaco es la segunda droga usada en su vida con 1,679 casos (22.1%).

Centros de Integración Juvenil A.C., de Enero a Diciembre de 2009 reportó al SISVEA que el tabaco representa el 10.2% de la demanda de tratamiento y este se reporta como la droga de inicio en el 55.4% (14,224 personas) de quienes solicitan tratamiento por primera vez.

En cuanto a la depresión en nuestro país la prevalencia con inicio temprano es del 2.0%, con un promedio de siete episodios a lo largo de la vida y se clasifica entre las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel nacional.

Se ha encontrado que los trastornos del afecto ocurren antes del abuso o dependencia de sustancias en 47% para los hombres y 26% para las mujeres, en concordancia, se encuentra que los fumadores actuales que consumen más de una cajetilla por día, tienen tres veces más probabilidad de presentar depresión que los no fumadores¹⁰.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP), los trastornos afectivos son los terceros más frecuentes, representando el 9.1% de la población encuestada, de estos, el 7.8% corresponden a episodios de depresión mayor y 1.5% distimia¹¹.

Los trastornos de ansiedad por su parte, son los más frecuentes según

resultados de la ENEP, con un 14.3%.

Aunque la ansiedad es una respuesta emocional cotidiana, los estados de ansiedad intensos y crónicos pueden producir malestar clínicamente significativo, así como conductas desadaptadas como fumar.

Investigaciones demuestran que es más probable que trabajadores con mayor estrés laboral fumen, de estos, los que desempeñan una labor más estresante pueden consumir mayor cantidad de cigarrillos. A su vez el consumo de tabaco está relacionado con el desarrollo de ansiedad¹².

Con relación a la coexistencia del tabaquismo, la depresión y la ansiedad, podemos decir que la nicotina podría estar actuando a manera de automedicación, tanto en el consumo de tabaco como en el síndrome de abstinencia. La nicotina es utilizada para tratar o prevenir los síntomas de ansiedad y probablemente la cantidad de cigarros fumados por el paciente, así como el grado de adicción, estén asociados a la depresión¹³.

Fisiopatología.

Nicotina.

La nicotina es un compuesto químico líquido, es un alcaloide, soluble en agua, incolora y de sabor amargo. Un cigarrillo contiene entre 10 y 25 mg de nicotina, mientras que en un puro encontramos de 15 a 40 mg, aunque el cuerpo absorbe por bocanada (sin darle el golpe) entre 0.05 y 0.15 mg. La nicotina tiene una vida media de 2 a 2.2 horas, es altamente tóxica, de 2 a 5 mg pueden producir náusea y 40 a 60 mg pueden ser letales (alrededor de 400 cigarrillos)¹⁴.

Actúa en el sistema nervioso central al unirse de manera específica (agonista selectivo) con receptores nicotínicos, que modulan en condiciones fisiológicas los efectos de un neurotransmisor cerebral: la acetilcolina¹⁵.

La activación de estos receptores, localizados en su mayoría en los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas mesoestriadas, es responsable de las propiedades de reforzador positivo que ejerce la nicotina, pues se ha identificado que el aumento de la transmisión dopaminérgica mesencefálica (en especial del subsistema mesoaccumbens) es el principal sustrato biológico que mediatiza las propiedades gratificantes de la mayoría de las sustancias adictivas¹⁶.

De tal manera que su principal mecanismo de acción se basa en la activación de receptores colinérgicos de tipo nicotínico, ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico, pero, sobre todo, en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral (ATV) a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo accumbens. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y se conocen como "Circuito de Recompensa"¹⁷.

Depresión.

La visión actual de su etiología, es un prototipo de interacción gene–entorno, con un enfoque en los tres principales sistemas monoamina–serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5 HT), norepinefrina (NE), y dopamina (DA) ¹⁸.

En el sistema serotoninérgico hay bajas concentraciones del principal metabolito de 5HT (5–hidróxi–índole ácido acético).

Una mayor densidad de los receptores 5HT₂.

Disminución de la densidad de los sitios de fijación del transportador de 5HT (SERT) en cerebro medio y plaquetas ¹⁹.

Disminución de concentraciones de L–triptófano en plasma, el precursor de 5HT.

En el Sistema Nervioso Central (SNC) hay una mayor actividad de MAO–A.

En el sistema noradrenérgico, hay niveles bajos de norepinefrina en el líquido cefaloraquídeo y la orina.

Aumento en la densidad de los receptores beta adrenérgicos.

El estrés que precipita la depresión en personas vulnerables, aumenta la actividad de los circuitos noradrenérgicos en el cerebro.

Se encuentra aumentada la actividad MAO–A aumentada en el SNC.

Existe una respuesta abrupta de la hormona del crecimiento, a la D₂, clonidina agonista adrenérgica.

Los inhibidores de la reabsorción de norepinefrina son efectivos antidepresivos ²⁰.

En el sistema dopaminérgico, la dopamina es el principal neurotransmisor que nos permite experimentar placer, la anhedonia, es la inhabilidad de experimentarlo, característica de la depresión.

En la enfermedad de Parkinson se observa comúnmente la depresión, un desorden caracterizado por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas.

Existe disminución en la fijación del transportador de dopamina y un aumento de la fijación del receptor post–sináptico D₂–D₃, lo que indica reducción de la neurotransmisión dopaminérgica ²¹.

Reducción de los metabolitos de dopamina en líquido cefalorraquídeo.

Mayor actividad de MAO-A en el SNC.

Los metabolitos que aumentan la neurotransmisión tales como MAOIs, los bloqueadores de reabsorción de dopamina y los receptores agonistas de dopamina poseen propiedades antidepresivas.

La imagenología por resonancia magnética (IRM) funcional, más recientemente realizada con un tensor para imagenología por difusión al igual que la tomografía con emisión de positrones (PET), han arrojado datos sobre el compromiso de regiones cerebrales específicas en la depresión y los efectos de tratamiento.

Estudios de PET han apoyado la hipótesis de que la depresión está caracterizada por las anomalías en los sistema límbico en los circuitos de los sistemas cerebro-cortical, más específicamente, una actividad reducida en las áreas frontal cortical y una hiperactividad en la amígdala y otros sitios límbicos^{22, 23}. De igual manera, se observa la disminución en la actividad de la corteza cingulada en respuesta ante la mejoría clínica de la depresión después de tratamientos con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y otros.

Ansiedad.

En los trastornos por ansiedad participan algunas de las estructuras cerebrales que conforman el sistema límbico, siendo éste el responsable de las emociones y de las estrategias asociadas a la sobrevivencia. La amígdala es una de las estructuras relacionada con el proceso de la ansiedad. De igual manera, neurotransmisores como la serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA), también están involucrados en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad, así como la disminución del ácido gamma-amino butírico (GABA), ocasionada por el estrés crónico²⁴. A partir de estudios químicos y farmacológicos, se ha establecido que los receptores GABA_A están constituidos por un complejo de proteínas oligoméricas que forman subunidades con múltiples sitios de reconocimiento de varios agentes ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivantes²⁵. Este hecho hace que los receptores GABA_A constituyan un sitio de interés para investigar los mecanismos cerebrales involucrados en la ansiedad y en las acciones de los fármacos ansiolíticos.

GABA es el principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro, y ha sido ampliamente implicado en la fisiopatología de la ansiedad²⁶ y trastornos depresivos²⁷, de igual manera, puede contribuir con la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en los fumadores.

La nicotina, el principal componente adictivo del humo de tabaco, estimula la liberación de GABA²⁸ a través de sus acciones en receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) sobre las neuronas GABAérgicas en el tálamo, hipocampo y la corteza cerebral.

De las más de 4000 sustancias que contiene el tabaco, el harman B-carbolinas y norharmon, afectan la función GABAérgica en los fumadores. Estos son agonistas de las benzodiazepinas (BZ) en los receptores GABA_A³⁰ y puede provocar ansiedad en los fumadores³¹.

Tabaquismo y depresión.

Se ha demostrado que el tabaquismo crónico inhibe la monoamino-oxidasa B, enzima que participa en la síntesis de dopamina y de la monoamino-oxidasa A lo anterior explica en parte la acción antidepresiva de la nicotina. Por otro lado estudios clínicos y de laboratorio indican la participación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) en varias funciones cerebrales complejas como la memoria, atención y procesos cognoscitivos³², mientras que los datos clínicos sugieren su implicación en la patogénesis de ciertos trastornos neuropsiquiátricos (enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, síndrome de Tourette, esquizofrenia, depresión, etc.) Para la mayoría de estos trastornos, el uso de agonistas de nAChR puede representar un tratamiento profiláctico (especialmente para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson), o sintomático³³.

Además, se ha probado que para contrarrestar los síntomas de la abstinencia a la nicotina algunos antidepresivos como el bupropión, la fluoxetina, la moclobemida y la nortriptilina tienen efectos benéficos³⁴.

Tabaquismo y ansiedad.

Con este respecto, la dopamina es responsable de la conducta de búsqueda de placer en el circuito neuronal de recompensa³⁵. Por su parte, la noradrenalina juega un papel trascendental en la aparición de síntomas de abstinencia cuando se reduce o suprime el consumo y está implicada en los síntomas de ansiedad y la conducta de búsqueda de la sustancia (craving)³⁶.

En el sistema nervioso central, la nicotina es una sustancia agonista del receptor nicotínico de la acetilcolina³⁷. Además es un potente liberador presináptico de dopamina en estructuras como el núcleo accumbens, el área tegmental ventral con proyecciones al sistema límbico y en la corteza cerebral³⁸. Adicionalmente, induce la liberación de otros neurotransmisores, como acetilcolina, noradrenalina, opiáceos, y serotonina³⁹. Asimismo, aumenta las concentraciones plasmáticas de sustancias como adrenalina, noradrenalina, vasopresina, cortisol y ACTH⁴⁰. Estas acciones farmacológicas centrales y periféricas son responsables de que los fumadores informen tras el consumo de tabaco una sensación de bienestar y disminución importante de la ansiedad; así como mejoría en la capacidad de concentración y rendimiento en algunas tareas intelectuales⁴¹.

Tabaquismo, depresión y ansiedad.

Hay algunos factores asociados al consumo de tabaco, por ejemplo; se sabe que tanto el inicio como el mantenimiento de la conducta tabáquica están asociados no sólo a los efectos producidos por la dependencia física a la nicotina, sino también a los efectos sobre el estado de ánimo de quienes consumen tabaco, en los que alivia las sensaciones de malestar producidas por la depresión⁴². Se ha encontrado una fuerte asociación entre dependencia a la nicotina y depresión mayor⁴³ y muchas veces la depresión precede al inicio en el consumo de tabaco^{44, 45}. Tanto en adultos como en adolescentes con depresión severa y ansiedad, se ha encontrado historia de tabaquismo^{46, 47}, con lo que la depresión es una de las alteraciones del estado de ánimo más frecuentes en los fumadores⁴⁸ y el consumo de cigarrillos suele ser mayor en pacientes deprimidos que en los emocionalmente estables⁴⁷.

Ya que en diversos estudios se ha encontrado que la nicotina puede contrarrestar los síntomas de ansiedad y depresión, se habla de que el consumo de tabaco podría estar actuando a manera de automedicación, para tratar estas manifestaciones, sobre todo cuando forman parte del síndrome de abstinencia^{49, 50, 51}.

En México, se sabe que 85.6% de los fumadores presenta síntomas leves de depresión, mientras que 14.4% restante manifiestan sintomatología más grave¹³. Con respecto a la ansiedad en fumadores mexicanos no se tienen datos.

Conclusiones.

Dada la importante comorbilidad entre el tabaquismo, la depresión y la ansiedad, así como el papel moderador del tabaco en los síntomas de éstas durante el inicio y mantenimiento de su consumo, se hace necesario el desarrollo de nuevos y mejores planes terapéuticos y tratamientos farmacológicos de deshabituación de nicotina, especialmente diseñados para aquellos fumadores con trastornos de depresión y ansiedad de modo que se puedan reducir la intensidad de los síntomas de abstinencia, previniendo la caída, la recaída y prolongando la abstinencia.

Aportaciones y aplicaciones del estudio.

Con el conocimiento más amplio sobre la comorbilidad tabaquismo-depresión-ansiedad, los profesionales de la salud que llevan tratamientos para dejar de fumar, podrán generar estrategias que ayuden a los fumadores a afrontar sus síntomas mejorando su pronóstico; de la misma manera, el tratamiento farmacológico, podrá ampliarse y reforzarse con medicamentos que tengan efectos sobre los neurotransmisores y receptores afectados por la nicotina y que intervienen en la fisiopatología de la depresión y la ansiedad.

Agradecimientos.

A la doctora Luisa Piedad Manrique Carmona, por su supervisión, las aportaciones al presente y sobre todo por ser una mujer humilde y profesional, inspiradora, y responsable con el quehacer de su profesión.

Referencias.

1. World Health Organization (2011). WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco.
Acceso electrónico http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/index.html
2. Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA) Tabaco.
<http://encuestas.insp.mx/ena/ena2011.html>
3. World Health Organization (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva, World Health Organization. ISBN: 9789241596282
http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine 2006; 3(11):e442
5. World Health Organization (1999). International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health.
6. Reynales, Shigematsu LM, Valdes Salgado R, Rodriguez Bolaños R, Lazcano Ponce E, Hernandez Ávila M. Encuesta de tabaquismo en jóvenes en México: análisis descriptivo 2003, 2005, 2006, 2008. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México 2009.
7. Reynales, Shigematsu LM, Shamah Levy T, Mendez Gomez Humarán I, Rojas Martínez R, Lazcano Ponce E. Encuesta global de tabaquismo en adultos. Cuernavaca, México 2009. Instituto Nacional de Salud Pública, Organización Panamericana de la salud, 2010.
8. Secretaría de Salud (2011). SINAIS Sistema Nacional de Información en Salud, Tabla Dinámica de Defunciones, 1979-2009.
Acceso electrónico:
<http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html#dinamica>
9. SISVEA 2009. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones, Informe 2009.
10. Moreno Coutiño Ana, Medina Mora María Elena. Tabaquismo y depresión. Salud Mental 2008; 31:409-415.
11. Medina Mora María Elena, Borges Guilherme, Lara Muñoz Carmen, Benjet Corina, Blanco Jaimes Jerónimo, Fleiz Bautista Clara, et. Al.

- Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26(4):1-16.
12. Mae Wood C, Iruarrizaga I, Cano Vindel A, Dongil E. Ansiedad y tabaco. *Psychosocial intervention* 2009; 18(3):213-231.
 13. Urdapilleta Herrera Eryka del Carmen, Sansores Raúl H., Ramírez Venegas Alejandra, Méndez Guerra Mónica, Lara Rivas Adriana Gabriela, Guzmán Barragán Susana Abigail, et. al. Ansiedad y depresión en fumadores mexicanos y su relación con el grado de adicción. *Salud Pública de México* 2010; 52(2): S120-S128.
 14. Espíritu Gordillo P. Farmacología de las adicciones: toxicología del tabaco. México 2005;1-7.
 15. Piasecki M, Newhouse PA, Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. American Psychiatric Press Washington 2000; 83-107.
 16. Sampablo L, Carreras J M, Lores L, Quesada M, Coll F, Sánchez Agudo L. Deshabitación tabáquica y bupropión: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica 2002; 38(8)
 17. Pérez Cruz N, Pérez Cruz H, Fernández Manchón E. Nicotina y adicción: un enfoque molecular del tabaquismo. *Rev haban cienc méd* 2007; 6(1):1-8.
 18. Nemeroff CB. Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. *PSIMONART* 2009; 2(1):25-48.
 19. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1375–1387.
 20. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive pooled analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine vs SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63:424–434
 21. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 2001; 12:4121–4125.
 22. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek

- PA. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156:675–682.
23. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877:614–637
24. Rodríguez Landa Juan F, Contreras Carlos M. Algunos datos recientes de la fisiopatología por trastornos de ansiedad. México 1998; *Rev Biomed* 9:181-191.
25. Klein RL, Mascia MP, Harkness PC, Hadingham KL, Whiting PJ, Harris RA. Regulation of allosteric coupling and function of stably expressed gamma-aminobutyric acid (GABA)_A receptors by chronic treatment with GABA-A and benzodiazepine agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1484-92.
26. Lydiard R. The role of GABA in anxiety disorders. *J of Clinical Psychology*. 2003; 64:21–27.
27. Kugaya A, Sanacora G, Verhoeff N, Fujita M, Mason G, Seneca N, et al. Cerebral benzodiazepine receptors in depressed patients measured with [123I] iomazenil SPECT. *Biological Psychiatry*. 2003; 54:792–799. [PubMed: 14550678]
28. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, et al. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neurosci*. 2000; 101:277–282.
29. Erhardt S, Schwieler L, Engberg G. Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. *Synapse*. 2002; 43(4):227–237. [PubMed: 11835517]
30. Rommelspacher H, Nanz C, Borbe H, Fehske K, Müller W, Wollert U. Benzodiazepine antagonism by harmaline and other beta-carbolines in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1981; 70:409–416. [PubMed: 6112154]
31. Poindexter E, Carpenter R. The isolation of harmaline and norharmaline from tobacco and cigarette smoke. *Phytochemistry*. 1962; 1:215–222.
32. Mihaiescu S, Drucker-Colin R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res* 2000;31:131-144.

33. Mihailescu S, Drucker-Colín R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res* 2000;31:131–144.
34. Hitsman B, Pingitore R, Spring B, Mahableshwarkar A, Mizes JS et al. Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:547–554.
35. Ulloque RA. Sistema cerebral del placer y de la dependencia. *Biomédica* 1999; 19: 321-330.
36. Glassman AH, Stetner F, Walsh T, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, et al. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259: 2863-6.
37. Campos Arias Adalberto. Dependencia a nicotina: aproximación a su manejo farmacológico. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2002;31(1):67-72.
38. Kaplan HI, Saddock BJ. Sinopsis de psiquiatría. Octava edición; Madrid, Panamericana 2000: 493-496.
39. Benowitz NL. Tabaquismo de cigarrillos y adicción a la nicotina. *Clin Med Norte Am* 1992; 2: 409-33.
40. American Psychiatric Association. Practice guideline for treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996;153(Suppl): 1-31.
41. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):66-72.
42. Benowitz NL. Clínicas Médicas de Norteamérica. El Tabaquismo de cigarrillos y adicción a la nicotina. ¿Qué es la adicción? México: Nueva Editorial Interamericana, McGraw Hill, 1992.
43. Lai I, Hong C, Tsai S. Association study of nicotinic receptor variants and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2001;66:79-82.
44. Kahler C, Brown R, Strong DR, Lloyd-Richardson EE, Niaura R. History of major depressive disorder among smokers in cessation treatment associations with dysfunctional attitudes and coping. *Addictive Behavior* 2003;28:1033-1047.
45. Haro R, Drucker-Colin R. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Arch Med Res*

- 2004;35(6):499-506.
46. Patton G, Hibbert M, Rosier M, Carlin J, Caust J, Bowes G. Is smoking associated with depression and anxiety in teenagers? *Am J Public Health* 1996;86(2): 225-230.
47. Glassman AH, Helzer JE, Covey-Cottler NB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-1549.
48. Salín-Pascual RJ, Drucker-Colín RA. Novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport* 1998:57-60.
49. Mihailescu S, Drucker-Colin R. Nicotine, brain nicotinic receptors and neuropsychiatric disorders. *Archives of Medical Research.* 2000; 31: 131-144.
50. Fiammeta C, Kenneth A, Koen RJ, Schruers, Rickelt J, Griez E. Effect of Nicotine on 35% CO₂-induced anxiety: a study in healthy volunteers. *Nicotine and Tobacco Research* 2006; 8(4):511-517.
51. Pomerleau CS, Marks JL, Pomerleau OF. Who gets what symptom? Effects of psychiatric cofactors and nicotine dependence on patterns of nicotine withdrawal symptomatology. *Nicotine and Research* 2000;2:275-280.