



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE PSICOLOGÍA.

**CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS REFORZANTES DE
LA MEZCLA NICOTINA-COCAÍNA EN EL ROEDOR.**

T E S I S

**Que para obtener el grado de
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

JOSUÉ OMAR SUÁREZ ORTIZ.

Director de Tesis: Dr. Alberto Salazar Juárez.
Revisor: Dr. Hugo Sánchez Castillo.
Sinodales: Dr. David Natanael Velázquez Martínez.
Dr. Oscar Vladimir Orduña Trujillo.
Dra. Gabriela Orozco Calderón.



MÉXICO, D.F.

MARZO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

First, I had to realize that I'm an irreparable junky. Then, to overcome the inherent shame of it. Now I can say - Yes, I'm a junky, and not care what anyone thinks. Just as there are gays, train conductors, store owners, there are drug addicts and I am one.

-"Remi"

Bojanov Konstantin. 2005. Invisible (Documental)

"Sometimes when I smoke a cigarette, especially on Friday and payday, I wonder what the people in Houston are doing, and I know that they're fixing to get high"

"The two [cocaine and cigarettes] just go hand in hand"

"Smoking brings back memories of cocaine"

"Smoke cigarettes to make the rock go farther"

Anónimos. Fuente: Wiseman & McMillan, 1998.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia: padres y hermanos, por el apoyo brindado en este y otros proyectos.

Al Dr. Alberto Salazar, por el asesoramiento en cada punto del presente proyecto.

A los doctores Hugo Sánchez, David Velázquez, Vladimir orduña y Gabriela Orozco, por la revisión y acertadas observaciones al presente trabajo.

Al Dr. Benito Antón, Dr. Alberto Salazar, y a la MVZ Susana Barbosa, por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo.

A todos los compañeros y amigos de la Facultad de Psicología y del Laboratorio de neurobiología y neuroquímica de las adicciones.

A la Universidad, Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Psicología y al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIACIONES	VI
RESUMEN	VIII
1.0. ANTECEDENTES	1
1.1. Uso de sustancias psicoactivas	1
1.1.1. Poliuso de drogas (Polydrug use)	2
1.1.2. Patrones de poliuso de drogas	3
1.2. Características de la adicción	5
1.2.1. Tolerancia y sensibilización	5
1.2.2. Qué es la adicción	6
1.3. Circuitos neurales implicados en los efectos reforzantes de las drogas de abuso	12
1.3.1. Las vías dopaminérgicas. El circuito mesocórtico-límbico	13
1.4. Evaluación de los efectos reforzantes de drogas de abuso en modelos animales	15
1.4.1. Auto-administración de drogas	16
1.4.2. Conditioned Place Preference (Preferencia de lugar condicionada)	17
1.5. Cocaína	18
1.5.1. Farmacocinética básica de la cocaína	19
1.5.2. Mecanismo de acción	20
1.5.3. Complicaciones médicas y psiquiátricas asociadas al uso de cocaína	25
1.6. Nicotina	27
1.6.1. Farmacocinética básica de la nicotina	28
1.6.2. Mecanismo de acción	29
1.6.3. Complicaciones médicas y psiquiátricas asociadas al uso del tabaco	34
1.7. Mezcla nicotina-cocaína	36
2.0. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
3.0. OBJETIVO GENERAL	41

4.0. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5.0. HIPÓTESIS	42
6.0. MÉTODO	43
6.1. Sujetos	43
6.2. Aparatos	43
6.3. Drogas	44
6.4. Procedimiento	44
6.5. Análisis de datos	48
7.0. RESULTADOS	49
8.0. DISCUSION	54
9.0. REFERENCIAS	66

ABREVIACIONES

ACh	Acetilcolina.
ANOVA	Análisis de varianza.
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.
APV	2-amino-5-ácido fosfonovalerico.
AP-7	D-2-amino-7-ácido fosfopentanoico.
CART	Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript.
CNQX	6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona.
CDK-5	Cyclin-dependent kinase 5.
cm.	Centímetros.
DA	Dopamina.
DAT	Transportador de la dopamina.
DH β E	Dihidro- β -eritroidina.
DSM-IV TR	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 4 ^a edición.
GABA	Ácido gamma-aminobutírico .
Glu	Glutamato.
gr.	Gramos.
Hrs.	Horas.
i.p.	Intra peritoneal.
i.v.	Intra venoso.
LDTg	Núcleo dorsolateral tegmental.
L X A X P	Largo x Ancho x Profundo.
mg.	Miligramos.
mg/kg.	Miligramos por kilogramo.
ml.	Mililitros.
mm.	Milímetros.
mmHg	Milímetros de mercurio.
MPEP	2-metil-6-(feniletinil)-piridina.
mRNA	Ácido Ribonucleico mensajero.
ms.	Milisegundos.
NAcc	Núcleo Accumbens.
nAChR	Receptor colinérgico nicotínico.
nAChRs	Receptores colinérgicos nicotínicos.
nAChRs α 7*	Receptores colinérgicos nicotínicos que contienen la subunidad α 7.
nAChRs β 2*	Receptores colinérgicos nicotínicos que contienen la subunidad β 2.

nAChRs $\beta 4^*$	Receptores colinérgicos nicotínicos que contienen la subunidad $\beta 4$.
nAChRs $\beta 6^*$	Receptores colinérgicos nicotínicos que contienen la subunidad $\beta 6$.
NMDA	N-metil D-aspartato.
PBS	Buffer fosfato salino.
PFC	Corteza prefrontal.
PPTg	Núcleo pedúnculo pontino tegmental.
RF	Razón fija.
s.c.	Sub cutánea.
TO	Tiempo muerto.
TTX	Tetradotoxina.
u/ml	Unidades por mililitro.
VTA	Área Tegmental Ventral.
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius.
$\mu\text{g}/\text{kg}$	Microgramos por kilogramo.

RESUMEN.

El consumo de sustancias psicoactivas es un problema a nivel mundial. Se han observado altas tasas de prevalencia de consumo de tabaco y cocaína, de manera individual o bien mezclando ambas drogas. Estudios clínicos y en animales sugieren que la nicotina puede mejorar las propiedades reforzantes de la cocaína e inducir un mayor consumo de ambas sustancias; sin embargo, a la fecha no se ha realizado un estudio donde se evalúen de manera confiable tales cuestiones. El objetivo del presente trabajo fue evaluar las propiedades reforzantes de la mezcla nicotina-cocaína en un modelo de auto-administración de drogas en la rata. Se entrenaron a cuatro grupos de ratas a auto-administrarse solución salina, nicotina, cocaína o una mezcla de nicotina y cocaína. Las respuestas a la palanca durante un periodo activo, inactivo y el número de infusiones administradas en cada grupo fueron comparados usando ANOVA de una vía. Se encontró que el grupo que consumió la mezcla tuvo una mayor cantidad de respuestas a la palanca en los periodos activo e inactivo; de igual manera se observó un mayor número de infusiones administradas respecto a los grupos control. La mezcla nicotina-cocaína es más reforzante e induce un consumo mayor y más compulsivo que cada droga de manera individual; probablemente, al producir una mayor actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens a través de la activación de diversas vías y mecanismos de neurotransmisión.

1.0. ANTECEDENTES

1.1. Uso de sustancias psicoactivas.

El consumo de sustancias psicoactivas es un problema de salud pública a nivel mundial; el World Drug Report (UNODC, 2010) estima que entre 155 y 250 millones de personas (entre 3.5 y 5.7% de la población mundial de 15 a 64 años) usaron drogas ilegales al menos una vez durante el 2008. De esta población, entre 16 y 38 millones de personas (del 10 al 15%) son considerados “usuarios problema”, es decir, aquellos que usan drogas inyectadas y/o son considerados adictos y enfrentan serios problemas sociales y de salud como consecuencia de su consumo (UNODC, 2010). Dos de las drogas estimulantes más usadas a nivel mundial son la cocaína con entre 15 y 19 millones de usuarios (UNODC, 2010) y la nicotina con casi 1000 millones de hombres y 250 millones de mujeres fumadores (Mackay & Eriksen, 2002).

En México las tendencias en el consumo de estas sustancias a través de los años han ido en aumento. La Encuesta Nacional de Adicciones 2008 (SSA, 2009) encontró que la prevalencia del uso de drogas ilegales (marihuana, cocaína, heroína, metanfetaminas, alucinógenos, y otras drogas) aumentó de 4.6% en 2002 a un 5.2% en el 2008.

Los dos estimulantes con mayor consumo en el país son la cocaína y el tabaco. La cocaína (y sus derivados como el crack) duplicó su porcentaje de usuarios entre el 2002 y 2008 pasando de 1.2 a 2.4%. Por otra parte, el número de fumadores activos entre la población mexicana de 12 a 65 años corresponde a 14 millones de personas, es decir, casi una quinta parte de la población total en México (18.5% de la población) (SSA, 2009). Sumado a sus altas tasas de prevalencia, los costos que generan los padecimientos comórbidos, el inicio del consumo a edades tempranas, la exposición al humo del tabaco ajeno, la falta de estrategias de prevención, el aumento en la disponibilidad y baja en los precios de la cocaína en México y el uso de varias drogas a la vez hacen del consumo de tabaco y cocaína un

fenómeno alarmante (Tapia-Conyer, Kuri, Cravioto, Cortés & Galván, 2003; Brouwer et al., 2006; WHO, 2009)

1.1.1. Poliuso de drogas (polydrug use).

El término “poliuso de drogas” se refiere al consumo de dos o más drogas (Ives & Ghelani, 2006). Si bien es un patrón de consumo cuyas primeras referencias comienzan en la década de 1970, a la fecha existen relativamente pocos estudios sistemáticos detallados acerca de este fenómeno, lo cual refleja la poca atención que ha recibido esta forma particular de consumo, sobre todo cuando se mezclan drogas legales como el alcohol y el tabaco, ya que si se tomaran en cuenta estas drogas la mayoría de los usuarios sería poliusuarios dado que la prevalencia de consumo de cada una es alta (Kaufman, 1977; Ives & Ghelani, 2006; UNODC; 2010; WHO, 2011). Por ejemplo, el DSM-IV TR define a la dependencia a varias sustancias (Polysubstance dependence) como el uso de tres drogas o más durante por lo menos 12 meses, sin embargo, si alguna de estas tres sustancias es cafeína o nicotina el diagnóstico es omitido. Por otra parte, su diagnóstico se reserva a las sustancias como un conjunto, y no en aquellos casos en los que se cumpla el criterio de dependencia para alguna droga o para cada una de las drogas (American Psychiatric Association, 2000). Sin embargo, dado que basta mezclar dos drogas para observar interacciones entre éstas, en el presente trabajo se usará la definición de poliuso de drogas de Ives et al. (2006).

Dentro del grupo de usuarios que consumen dos o más drogas podemos distinguir dos subtipos: poliusuarios simultáneos y poliusuarios concurrentes. La principal diferencia entre ambos es el intervalo temporal en el cual consumen las drogas. Los poliusuarios simultáneos son aquellos que consumen dos o más sustancias en la misma sesión o que el consumo de éstas es temporalmente muy contiguo, de tal manera que los efectos de la primera droga aun no han desaparecido cuando la siguiente ya es administrada. Los poliusuarios concurrentes son aquellos que llegan a consumir dos o más drogas en algún momento de su vida pero no al

mismo tiempo. Otro tipo de clasificación esta basada en los efectos obtenidos de la mezcla de drogas; por ejemplo, cuando la mezcla de drogas incrementa o disminuye los efectos de alguna de las drogas, o cuando se crean nuevos efectos resultantes de las combinaciones (Ives et al., 2006).

1.1.2. Patrones de Poliuso de drogas.

Las formas de consumo que se han reportado hasta el momento son diversas y abarcan combinaciones de drogas con efectos similares, opuestos e incluso el uso de más de tres drogas de manera concurrente o simultánea. Una encuesta con adolescentes estadounidenses encontró que el 37% de los sujetos era poliusuario concurrente y el 29% era poliusuario simultáneo. 27% reportó haber consumido de manera simultánea alcohol con marihuana, 6.3% alcohol con estimulantes y 5.3% dijo haber usado cocaína con otras drogas (Collins, Ellyckson & Bell, 1999). Otro estudio con usuarios de heroína y metanfetaminas en Australia encontró que los primeros habían usado en promedio 5.2 drogas distintas durante los seis meses previos a la entrevista y 8.5 a lo largo de su vida; los segundos 6.3 tipos de drogas en los últimos seis meses y 8.1 en algún momento de su vida. Las drogas mezcladas de mayor prevalencia entre estos sujetos excluyendo a las metanfetaminas y la heroína (que eran las drogas que consumían principalmente) fueron el tabaco, marihuana, alcohol, benzodiazepinas y alucinógenos (Darke & Hall, 1995). Otras forma de consumo de mezclas de drogas más estudiadas es la de cocaína y heroína, conocida comúnmente como "speedball" (Leri, Bruneau & Stewart, 2002); y la mezcla cocaína y alcohol, en la cual se produce una nueva sustancia llamada cocaetileno que prolonga y aumenta la euforia incluso más que la cocaína sola (Gold, 1993). Adicionalmente, Quintero (2009), encontró que la combinación de drogas por estudiantes universitarios estadounidenses estaba encaminada a mejorar los efectos deseados o atenuar los efectos aversivos de alguna de ellas

En lo que refiere a la mezcla tabaco-cocaína, es conocida en el ámbito clínico; sin embargo, en estudios sistemáticos y encuestas los datos son escasos debido a que la mayoría suele excluir a las drogas legales o bien no especifican la naturaleza de las mezclas usadas. Sin embargo, existen algunos estudios clínicos y referencias sobre la prevalencia del consumo simultáneo de ambas drogas. Por ejemplo, en un estudio (Higgins, Budney, Hughes, Bickel, Lynn & Mortensen, 1994) se encontró que existe una mayor prevalencia de consumo de cigarrillos entre usuarios de cocaína que en los sujetos de una muestra de la población general. Por otra parte, en una muestra de 42 pacientes usuarios de cocaína en rehabilitación 41 usaban de manera concurrente tabaco y cocaína, y de estos últimos, 40 reportaron ser además usuarios simultáneos de cocaína y tabaco (Wiseman & McMillan, 1996).

Por otro lado se ha reportado también la existencia del consumo de pasta de cocaína mezclada con cigarrillos de tabaco o marihuana llamada "bazuko" o "basuco", la cual por la cantidad de impurezas residuales de la síntesis la hacen imposible de administrar vía intravenosa, prefiriéndose así mezclarla con tabaco e inhalar el humo resultante. La droga llega al torrente sanguíneo y cerebro en cuestión de segundos y sus efectos desaparecen en minutos lo cual lleva al sujeto a consumir reiteradamente. El crack, otro derivado de la cocaína, también se le suele pulverizar y mezclar con tabaco o fumarlo en pipas de vidrio (Gold, 1993; Montoya-Aguilar, 2001). Sin embargo, de estas formas de poliuso existen aún menos referencias en estudios formales.

Un estudio en ciudades fronterizas de México encontró que el número de poliusuarios se ha duplicado en Tijuana y Ciudad Juárez entre los años 1998 y 2005 (Rojas, Fleiz, Villatoro, Gutiérrez & Medina-Mora, 2005). Ortiz, Martínez & Meza (2010) encontraron que 20% y 9.2% de una muestra de 1290 sujetos usaban dos y tres drogas respectivamente; sin embargo como se mencionó antes, no especifican cuáles drogas se mezclan. Tapia-Conyer, Kuri, Cravioto, Cortés & Galván (2003) encontraron que, de los pacientes que solicitaron tratamiento durante el 2002 en un centro de integración juvenil debido a su consumo de cocaína, el 62% dijo ser

poliusuario. La prevalencia del consumo del tabaco entre estos sujetos fue del 16.8%. Además, 44.5% de quienes usaban dos drogas reportó usar una tercera. De casi 32000 pacientes que se atendieron en centros de tratamiento no gubernamentales en México durante el 2002, 0.9% reportó al “basuco” y el 3.3% al crack como droga de impacto (aquella por la cual solicitan tratamiento). De los 18070 casos de los Centros de Integración Juvenil 0.8% reporto al “basuco” como droga de impacto y 8.8% al crack (Ortiz et al. 2010)

1.2. Características de la adicción.

Antes de entrar en la explicación del fenómeno de la adicción es necesario aclarar dos fenómenos farmacológicos comunes a la administración repetida de una sustancia: la tolerancia y la sensibilización. Posteriormente se definirá qué es la adicción y se revisarán algunos factores por las que ésta se adquiere y se sostiene.

1.2.1. Tolerancia y sensibilización.

Uno de los fenómenos característicos del uso repetido de una droga es el llamado tolerancia. La tolerancia es definida como la disminución de la respuesta a la administración de una droga. Normalmente se observa posterior a una historia de repetidas exposiciones a una misma dosis de dicha droga, de manera que se requiere una mayor dosis para obtener el mismo efecto. Por ejemplo, una dosis diaria de morfina debe ser gradualmente incrementada a fin de que los efectos cuantitativos de analgesia se mantengan constantes. Por otra parte, para otras drogas como la cocaína y anfetaminas, se ha descrito el efecto contrario. La sensibilización es el aumento gradual de un efecto particular inducido por una droga de abuso después de la administración repetida de la misma dosis. Por ejemplo, la inyección de una dosis constante de cocaína a un animal incrementará de manera progresiva la activación locomotora inducida por esta droga conforme las sesiones de administración avancen (Feldman, Meyer & Quenzer, 1996; Uriarte, 2005). La sensibilización ocurre con mayor

probabilidad en exposiciones intermitentes a la droga, mientras que la tolerancia se presenta por exposiciones continuas (Koob & Le Moal, 2006).

1.2.2. Qué es la adicción.

Las investigaciones actuales se han enfocado principalmente en cuatro niveles de consumo: (1) el uso ocasional, controlado o social, en donde el consumo es esporádico y no es potencialmente perjudicial; (2) el abuso de drogas o uso dañino, el cual puede causar daños a la salud física o mental del sujeto; (3) la dependencia, caracterizada por la necesidad de la administración de la droga de modo que disminuya los síntomas de la abstinencia y (4) la adicción, caracterizada por un patrón de auto-administración compulsiva de la droga. La adicción es definida como una alteración neurofisiológica crónica asociada a cambios cognitivos y conductuales que implican la búsqueda y consumo compulsivo en dosis cada vez mayores de sustancias psicoactivas, y que indican que el del consumo de la sustancia está fuera del control del individuo quien continúa usando la sustancia a pesar de los problemas derivados su uso. Este patrón de auto-administración repetida puede resultar en la aparición de un estado conductual y afectivo alterado cuando el consumo de la sustancia es restringido (Depresión, ansiedad, irritabilidad, síndrome de abstinencia y deseo intenso por la droga o *Craving*), que a su vez puede conducir a recaídas recurrentes durante los periodos de abstinencia (American Psychiatric Association, 2000; Spanagel, 2004; Nutt, & Lingford-Hughes, 2008; Koob, 2006). Según el DSM-IV TR (American Psychiatric Association, 2000) su diagnóstico se basa en la aparición de tres o más de los siguientes criterios dentro de un periodo de 12 meses: 1) el desarrollo de tolerancia; 2) aparición del síndrome de abstinencia cuando se restringe el consumo de la sustancia y la administración de la sustancia para evitar o revertir los efectos del síndrome de abstinencia; 3) consumo de grandes cantidades de la sustancia por espacios temporales mayores a los que se tenía previsto hacerlo; 4) Intentos fallidos por controlar el consumo; 5) una inversión considerable de tiempo para conseguir, consumir y recuperarse de los efectos de la droga; 6) abandono de actividades sociales y

ocupacionales por el uso de la sustancia y; 7) el uso continuo a pesar de las consecuencias adversas. Aunque los síntomas son similares para varios tipos de sustancias, para ciertas clases de drogas algunos síntomas pueden ser menos pronunciados.

Anteriormente se solían considerar parte fundamental de las adicciones a la tolerancia y al síndrome de abstinencia; sin embargo no son condiciones necesarias ni suficientes. Los usuarios de marihuana pueden presentar un patrón de uso compulsivo sin signos de tolerancia o abstinencia. Por otra parte, pacientes sometidos a un tratamiento médico con morfina o benzodiazepinas pueden presentar tolerancia y síndrome de abstinencia sin ser adictos (American Psychiatric Association, 2000).

Las drogas adictivas administradas bajo ciertas condiciones y dosis funcionan como reforzadores positivos (Koob et al., 2006), es decir, sus efectos aumentan la probabilidad de ocurrencia de la conducta que los precede (Skinner, 1938/1975, Redolar, 2008). Este hecho se ha demostrado en diferentes especies y con distintas drogas, por ejemplo, en humanos y ratas con nicotina (Henningfield & Goldberg, 1983a; Cox, Goldstein & Nelson, 1984); en primates con cocaína y opioides (Woolverton, Wang, Vasterling, Carroll & Tallarida, 2007); y en ratas con cocaína (Childs, Shoaib & Stolerman, 2006).

Muchos estímulos pueden funcionar como reforzadores, sin embargo no todos son capaces de conducir a la aparición de los síntomas característicos de la adicción. En este sentido, el efecto reforzante de las drogas explica porqué se inicia el consumo, sin embargo deja poco claro el porqué surge la adicción. El hecho de que las drogas sean reforzantes favorece la búsqueda y exposición repetida del consumidor a la misma, pero es la aparición del síndrome de abstinencia y los estados emocionales negativos inducidos por la abstinencia los que juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la adicción. Los efectos de la abstinencia son aversivos; sin embargo, si el sujeto consume la droga estos efectos desaparecen mediante mecanismos de reforzamiento negativo. Este estado mantiene la auto-

administración de drogas debido a que la droga termina el estado emocional negativo y los síntomas físicos del síndrome de abstinencia. (Koob et al., 2006; WHO, 2004).

Otro factor relacionado importantemente en la aparición de las recaídas durante periodos donde no se consume la sustancia adictiva son las señales ambientales asociadas con las drogas y su consumo (jeringas, polvo blanco, una conversación sobre drogas, etc.) o ambientes en los cuales ha estado expuesto a la droga. Éstas pueden adquirir propiedades excitantes o provocadoras e inducir craving y una posterior recaída, aún cuando haya pasado un periodo de tiempo considerable desde la última administración. Por ejemplo, se ha reportado que en ratas la reexposición a estímulos contextuales pareados con la droga durante la fase de extinción de la auto-administración incrementa la probabilidad de la respuesta que anteriormente producía la auto-administración de droga (LeSage, Burroughs, Dufek, Keyler & Pentel, 2004).

A partir de las observaciones en distintas áreas de investigación de las adicciones, se han formulados modelos o teorías para explicar algunos de los fenómenos característicos de la adicción. Uno de estos es el llamado “sensibilización conductual al valor de incentivo de las drogas” (Robinson & Berridge, 1993), el cual postula que la exposición repetida a las drogas de abuso conduce a una serie de adaptaciones en el circuito dopaminérgico mesolímbico que median un proceso motivacional llamado *atribución de relevancia de incentivo*. La activación de este circuito está involucrada en atribuir relevancia a un estímulo haciéndolo “deseable”, incluidas las drogas ante las cuales se vuelve hipersensible. Se piensa que esta sensibilización juega un papel importante en algunos aspectos de la adicción al atribuir *relevancia de incentivo* a la droga, su consumo y los estímulos asociados a ésta. Estas afirmaciones implican que la relación entre los efectos hedónicos de las drogas y la motivación por consumirlas al igual que el síndrome de abstinencia no son las únicas ni principales causas por las que un sujeto se auto-administra una droga. Los sistemas cerebrales que se sensibilizan no son los que median los efectos placenteros, sino más bien los involucrados en el componente psicológico llamado

relevancia de incentivo que es responsable de la búsqueda instrumental y consumo de la droga. Esta motivación exacerbada por las drogas evoluciona a un craving obsesivo que se manifiesta conductualmente como búsqueda y consumo compulsivos de la droga. Por lo tanto, para esta teoría el craving y la adicción son debidos específicamente a la sensibilización conductual al valor de incentivo de las drogas (Robinson & Berridge, 1993; Vanderschuren & Everitt, 2005; Koob et al., 2006).

Otra teoría que explica el síndrome de abstinencia y la dependencia es la de los *procesos oponentes* de Solomon (1980). Esta teoría asume que los organismos poseen mecanismos de control afectivo que trabajan a manera de equilibrar las desviaciones (placenteras o aversivas) de un estado afectivo neutral. Un estímulo incondicionado dispara un proceso afectivo primario llamado "*proceso a*", ésta es una respuesta incondicionada que traduce la intensidad, las características y la duración del estímulo; luego, como consecuencia del proceso a, el "*proceso b*", el proceso oponente, es evocado después de una demora. Empíricamente el *proceso b* aporta una señal negativa a la suma de ambos procesos, restando la intensidad del ya existente *proceso a*, el resultado de esta operación es el estado afectivo resultante que el sujeto experimenta. Las dos respuestas están consecuente y temporalmente ligadas (a dispara b). Así pues, desde la perspectiva de la adicción a las drogas, la administración de cocaína por ejemplo, traería como consecuencia la aparición del *proceso a*, un estado hedónico placentero (Pico de a, Figura 1A) que sería contrarrestado por el *proceso b* (nivel estable de a, Figura 1A), y que luego de la desaparición del *proceso a* el sujeto experimentaría un estado aversivo posterior al efecto de la droga (*proceso b*). Sin embargo, la administración repetida de las drogas trae como consecuencia la habituación al *proceso a* (disminución del estado eufórico cocaínico en nuestro ejemplo) y una sensibilización del *proceso b* (aparición del síndrome de abstinencia cada vez más intenso), cuya latencia de aparición es más breve; su intensidad (contraria a la del *proceso a*) es mayor y la velocidad con la que retorna a su línea base es muy lenta (Figura 1B). La aparición de este estado aversivo es lo que ahora motiva al sujeto a emitir una operante encaminada a reactivar el

proceso a y escapar del *proceso b*. En esta teoría la tolerancia y dependencia están fuertemente relacionadas (Solomon, 1980; Koob, Markou, Weiss & Schulteis, 1993).

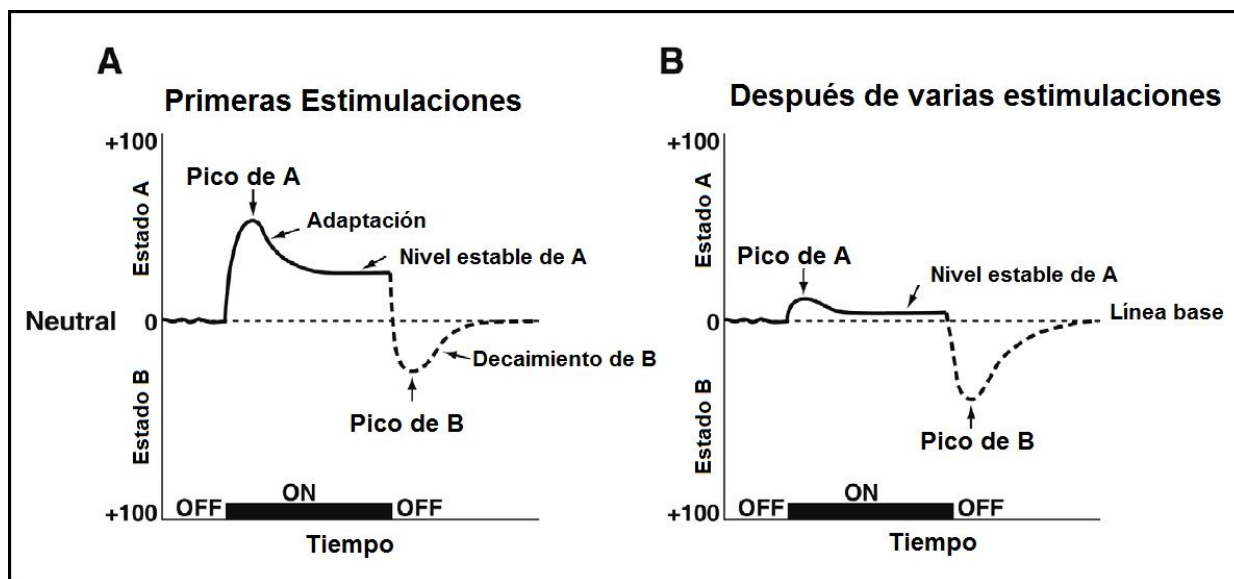


Figura 1. **A.** Patrón de dinámica afectiva producido por un estímulo incondicionado relativamente novedoso. **B.** Patrón producido por la presentación repetida de un estímulo incondicionado (Tomado y adaptado de Solomon, 1980).

Recientemente, la teoría de proceso oponente ha sido ampliada con la introducción del concepto de alóstatosis (Koob, & Le Moal, 2001) que implica un proceso de pre-alimentación (*feed-forward*). La alóstatosis desde la perspectiva de la adicción a sustancias ha sido definida como el proceso de mantener relativamente estable la función de recompensa a través de los cambios en los mecanismos de recompensa del cerebro. El estado alostático representa una desviación crónica del punto de ajuste (*set point*) de recompensa que no es frecuentemente evidente mientras el individuo esta activamente consumiendo la droga. Así, la visión alostática de la adicción no sólo se refiere a un *proceso b* que crece y perdura más con la exposición repetida de las drogas, sino también al punto de ajuste desde el cual los procesos *a* y *b* se encuentran anclados y que gradualmente es regulado a la baja, creando dicho estado alostático. En el modelo de Solomon el estado afectivo es la suma de ambos procesos, *a* y *b*, y el proceso contra-adaptativo *b* no conduce a una alóstatosis; sin embargo, en el modelo de Koob, el proceso *b* nunca regresa a la línea base homeostática que se tenía antes de consumir

una droga creando un estado alostático cada vez mayor en los sistemas de recompensa del cerebro. En otras palabras, el proceso contra-adaptativo (*el proceso b*) no balancea el proceso activador (*proceso a*) sino más bien muestra una histéresis residual (Koob et al., 2001; 2006; Koob, 2005; Vanderschuren et al., 2005) (Figura 2).

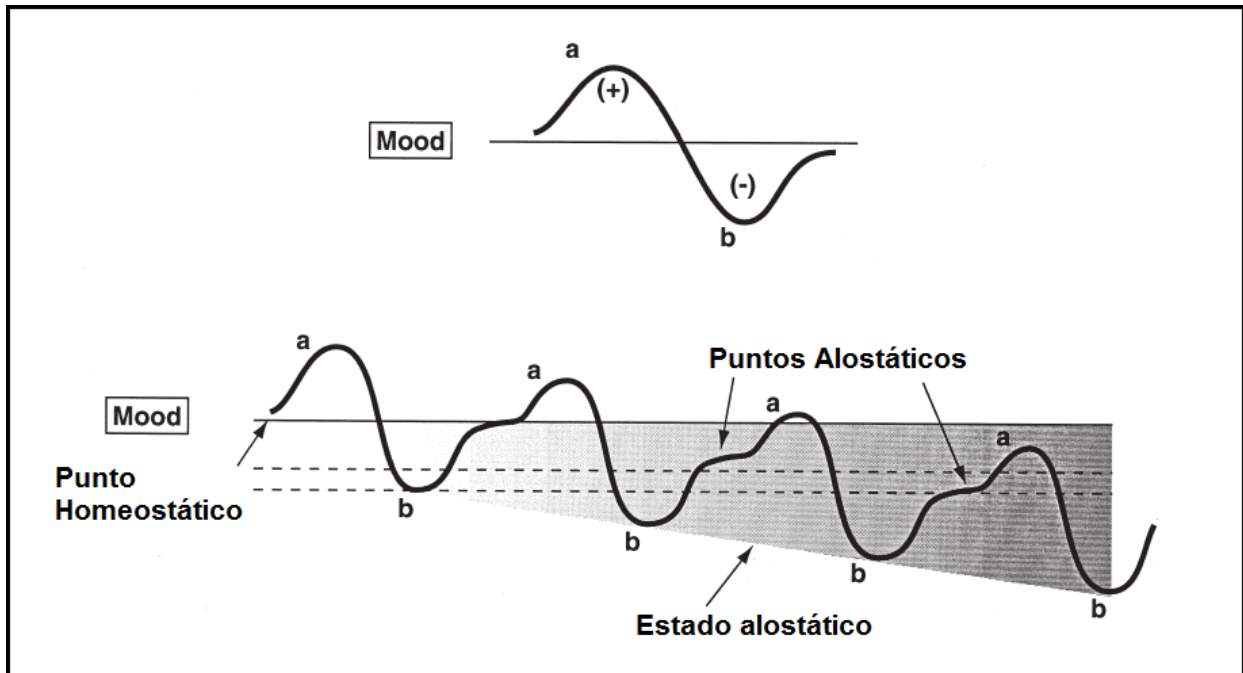


Figura 2. Ambos paneles representan la respuesta afectiva a la presentación de una droga. El *proceso a* representa la respuesta hedónico positiva y el *proceso b* representa la respuesta afectiva negativa. Nótese que el proceso *b* nunca regresa al estado homeostático original creando un estado alostático cada vez más grande (Tomado y adaptado de Koob, et al, 2001).

La administración repetida de drogas provoca una amplia variedad de cambios neuronales persistentes; basándose en estos cambios, así como en los sustratos fisiológicos de la conducta compulsiva, se han propuesto teorías enfocadas en el desarrollo de la búsqueda y consumo compulsivo de drogas como consecuencia de cambios funcionales persistentes dentro de los circuitos cortico-estriatales (Vanderschuren, 2005; Arias-Carrión, Stamelou, Murillo-Rodríguez, Méndez-González & Pöppel, 2010). Existe evidencia que ha relacionado las lesiones de la PFC y la corteza orbito frontal (OFC) con conducta compulsiva y un pobre control inhibitorio de las respuestas en sujetos que las padecen; además, estudios

han demostrado que la exposición repetida a las drogas resulta en una amplia variedad de cambios neuronales en la PFC, incluidas las alteraciones de la transmisión dopaminérgica, glutamatérgica y gabaérgica (Vanderschuren et al., 2005; Torregrossa, Quinn & Taylor, 2008). Volkow, Fowler & Wang (2003), basados en datos obtenidos de técnicas de imágenes cerebrales, encontraron que en sujetos adictos la actividad dopaminérgica, glutamatérgica y gabaérgica de ciertas áreas como la PFC, el giro cingulado anterior, hipotálamo, amígdala e hipocampo están afectadas; debido a que estas estructuras se comunican unas con otras a través de proyecciones glutamatérgicas y gabaérgicas, la plasticidad en estos sistemas de neurotransmisión puede sostener una parte importante de los cambios moleculares a largo plazo que median las conductas adictivas. La alteración de la PFC afectaría el control inhibitorio de las respuestas y la toma de decisiones que conduce a los adictos a preferir recompensas inmediatas sobre otras demoradas y contribuiría a la pérdida de control sobre el consumo (Volkow, Fowler & Wang, 2003; Baler & Volkow, 2006).

Por otro lado, gran parte de los estudios acerca de los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la adicción se han centrado en el estriado ventral, predominantemente en el núcleo accumbens, el cual se considera necesario para la auto-administración de drogas (Koob, 1992). Debido a la relevancia de ésta estructura, sus aferencias y proyecciones en los efectos reforzantes y a largo plazo de las drogas de abuso, se tratará de manera más amplia en apartados posteriores.

1.3. Circuitos neurales implicados en los efectos reforzantes de las drogas de abuso.

Muchos de los estímulos relevantes para la continuidad de la especie de un sujeto funcionan como reforzadores naturales. Una de las características en común de estos estímulos es su capacidad para aumentar la actividad dopaminérgica en las vías dopaminérgicas del estriado ventral y particularmente en el núcleo accumbens (NAcc) (Wise,

1998; Koob et al., 2006). Estudios con la técnica de microdiálisis han encontrado que la concentración extracelular de dopamina (DA) en dicho núcleo incrementa posterior a la ingesta de comida y correlaciona con la cantidad ingerida (Martel & Fantino, 1996); se ha reportado también que la concentración de DA en el núcleo accumbens de ratas sin experiencia sexual previa se incrementa al tener acceso y copular con hembras receptivas, pero no en ratas con acceso a hembras no receptivas (Wenkstern, Pfaus & Fibiger, 1993). Por otra parte, desde la mitad del siglo pasado se sabe que la estimulación eléctrica al igual que la inyección de dopamina directa al NAcc funcionan como estímulos reforzantes (Wise, 1998; Redolar, 2008). Lo cual sugiere que la liberación de dopamina en el NAcc juega un papel fundamental en el refuerzo positivo.

Una de las características de muchas de las drogas de abuso es que, al igual que los reforzadores naturales, logran incrementar la actividad y la liberación de DA en el núcleo accumbens, núcleo central de la amígdala, estriado dorsal, el núcleo del lecho de la estría terminal y corteza frontal actuando como agonistas o bloqueadores de la recaptura de neurotransmisores (Koob, 1992; Wise, 1998; Olive, Koenig, Nannini & Hodge, 2001; Koob et al., 2006). Usando la técnica de microdiálisis en ratas se ha reportado que la administración de cocaína, morfina, anfetaminas (Pontieri, Tanda & Di Chiara, 1995) o nicotina (Brazell, Mitchell, Joseph & Gray, 1990) inducen la liberación de dopamina en el NAcc.

1.3.1. Las vías dopaminérgicas. El circuito mesocórtico-límbico.

Anatómicamente, podemos diferenciar 4 principales vías de proyecciones dopaminérgicas: (1) el sistema mesocortical comprendido por proyecciones desde el área tegmental ventral (VTA) hacia regiones corticales como la corteza prefrontal (PFC), la corteza cingular anterior y la corteza entorrinal que participa en procesos de aprendizaje y memoria; (2) el sistema nigroestriatal compuesto por proyecciones desde la sustancia nigra pars compacta que envía sus axones hacia el caudado y putamen, esencial en el control de la

conducta motora; (3) la vía tuberoinfundibular cuyas proyecciones desde el núcleo arqueado y paraventricular del hipotálamo inervan la hipófisis, a esta vía se le ha relacionado con la regulación de ciertos aspectos de la conducta sexual y (4) las vías mesolímbicas conformadas por cuerpos celulares que proyectan desde el VTA hacia el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio y la amígdala (véase la figura 3); las vías mesolímbicas (o circuito de la recompensa) participan en procesos como reforzamiento y conductas motivadas (Koob, 1992; Redolar, 2008). Es esta vía desde el VTA hacia el NAcc uno de los más importante sustratos para los efectos reforzantes agudos de todas las drogas de abuso que, independientemente de su mecanismo de acción, convergen en el VTA y accumbens con efectos funcionales agudos comunes (Nestler, 2005a).

Las neuronas dopaminérgicas del VTA son inhibidas tónicamente por proyecciones gabaérgicas provenientes del NAcc y del pálido ventral, así como por interneuronas locales gabaérgicas asociadas a canales de cloro. Estas neuronas tienen un papel fundamental en la inhibición local, además que también proyectan al NAcc y a la PFC. También, se han descrito proyecciones excitatorias desde la PFC hacia las neuronas dopaminérgicas del VTA que proyectan de nuevo hacia la PFC, pero no con las neuronas dopaminérgicas del VTA que proyectan hacia el NAcc (Redolar, 2008).

Gran parte del efecto reforzante de las drogas de abuso se explica por su efecto sobre las proyecciones dopaminérgicas del VTA hacia el NAcc donde liberan dopamina (DA). Anatómicamente, el NAcc se divide en dos regiones, la “core” (laterodorsal) y la “shell” (Medioventral). Las drogas de abuso aumentan la concentración de DA preferentemente sobre la parte más externa, la shell (Pontieri et al., 1995). Adicionalmente, la activación de la región shell se ha relacionado con la fase consumatoria de conductas motivadas, y a la core con fases apetitivas (Bassareo & Di Chiara, 1999).

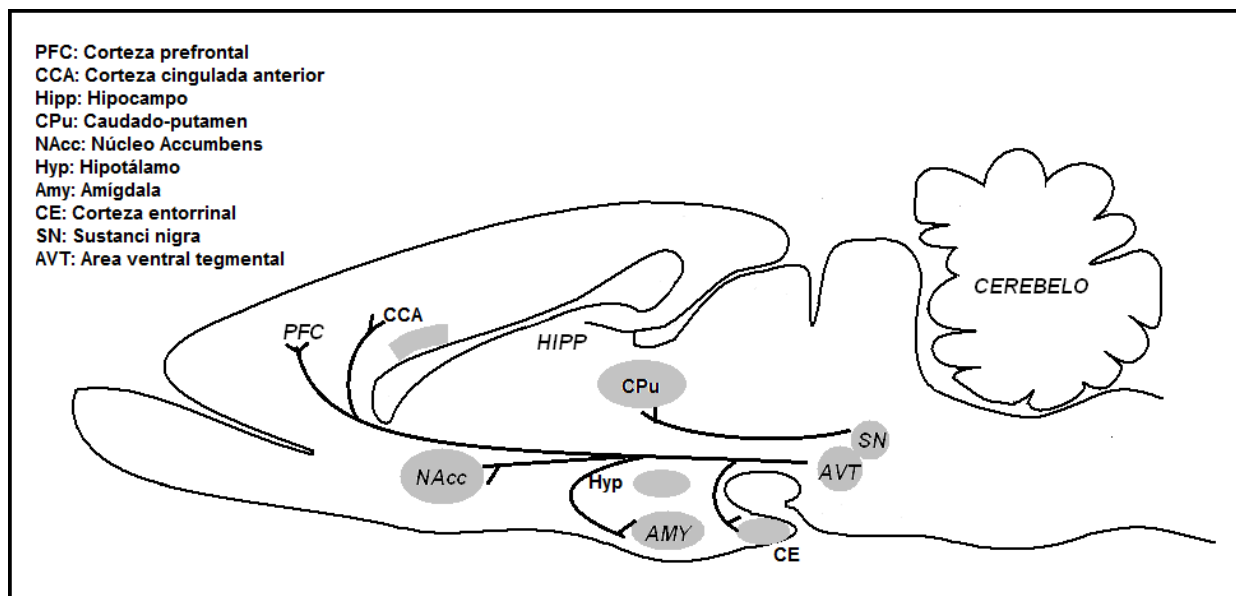


Fig. 3. Esquema de un corte sagital del cerebro de la rata en el que se muestran las principales vías dopaminérgicas (A partir de Elsworth & Roth, 2009).

La activación del sistema mesolímbico refuerza las conductas y señala a aquellos estímulos que son críticos para la supervivencia y continuidad de la especie (comida y sexo, por ejemplo). La activación de este sistema de manera repetida por las drogas de abuso altera el circuito de la recompensa y las conductas adaptativas dirigidas a estímulos relevantes, dándole dicha relevancia a la búsqueda y consumo de las drogas de manera compulsiva (WHO, 2004; Arias-Carrión et al., 2010).

1.4. Evaluación de los efectos reforzantes de drogas de abuso en modelos animales.

Una de las razones por las que se consumen drogas de abuso es por sus propiedades reforzantes; en este contexto, los reforzadores son vistos desde la perspectiva skineriana (Skinner, 1938/1975) y son definidos como eventos que siguen a una respuesta y que cambian la probabilidad de futura ocurrencia de dicha respuesta. Aunque el fenómeno de la adicción es difícilmente reproducible sin las restricciones propias de un laboratorio, el reforzamiento inducido por las drogas de abuso puede ser evaluado directamente en animales de laboratorio

mediante métodos operantes de auto-administración o por paradigmas basados en el condicionamiento como el de preferencia de lugar (Sanchis-Segura & Spanagel, 2006).

1.4.1. Auto-administración de drogas.

Es un modelo ampliamente utilizado en la investigación preclínica y básica; además de poseer validez externa, se asume que la neuroquímica y los circuitos neurales involucrados en los patrones de conducta inducidos por drogas son similares en animales de laboratorio y humanos. En este modelo se emplea un aparato llamado caja de condicionamiento operante, el cual es acondicionado para administrar drogas vía intravenosa (aunque también se usan otras vías) mediante las respuestas dadas en un operando, el cual también suele variar según la especie que se emplee (Koob, Caine, Roberts & Parsons, 2007).

Aunque la variedad de programas de reforzamiento empleados en auto-administración de drogas es amplia, podemos clasificarlos en programas de razón progresiva (PR) y de razón fija (FR). El objetivo del programa de razón progresiva es escalar el número de respuestas requeridas de manera progresiva (generalmente sigue una progresión aritmética) hasta que el animal deje de responder. El punto en el que las respuestas cesan es llamado "*break point*" o punto de quiebre y, presumiblemente, refleja el máximo esfuerzo que un animal hará para recibir una dosis de droga, de tal manera que es un método ampliamente utilizado para evaluar las propiedades reforzantes de una droga (Richardson & Roberts, 1995). Sin embargo, aunque el procedimiento de razón progresiva provee una medida útil de la eficacia de reforzamiento de las drogas requiere de sesiones muy largas, en este sentido, el programa de razón fija es una herramienta útil. Bajo un programa de razón fija, el número de respuestas requeridos para obtener cada uno de los reforzadores dentro de la misma sesión es constante (FR 3, por ejemplo); estos programas, debido a su relativa sencillez en el requerimiento de respuesta, son sensibles a tratamientos que influyen en la cantidad de infusiones auto-administradas. En general se acepta que un programa de reforzamiento continuo (FR1) es menos afectado por

factores motivacionales que otros programas; sin embargo, con programas de razón fija más complejos la ejecución del sujeto se hace sensible a estos factores. (Brady, Griffiths, Hienz, Ator, Lukas & Lamb, 1987; Sanchis-Segura et al., 2006). En ambos casos, después de la obtención de un reforzador se introduce un periodo de tiempo muerto (extinción), durante el cual el reforzador no se encuentra disponible.

1.4.2. Conditioned Place Preference (Preferencia de lugar condicionada)

Existen otros procedimientos útiles también para evaluar la capacidad de las drogas para actuar como reforzadores. una de las características de estos procedimientos es que la droga es administrada por el experimentador, y la cantidad y distribución de las dosis no está determinada por la conducta del sujeto, de manera que se tratan más de pruebas que de modelos que repliquen la conducta humana (Sanchis-Segura et al., 2006).

Se ha establecido claramente que un estímulo neutro pareado con el reforzamiento inducido por una droga adquiere propiedades de reforzador condicionado en el cual los animales ejecutarán una respuesta operante por el reforzador condicionado; de igual manera se ha demostrado que un animal que recibe una inyección de opioides o estimulantes desarrollará una preferencia condicionada por el estímulo ambiental pareado con la experiencia de la administración de dicha droga de abuso (Phillips, Broekkamp, & Fibiger, 1983) o bien, aversión si el fármaco administrado precipita el síndrome de abstinencia (Mucha, Van Der Kooy, O'Shaughnessy & Bucenieks, 1981)

La mayor parte de los estudios que emplean el método de condicionamiento de preferencia de lugar usan cajas de condicionamiento de dos o tres compartimientos, usualmente el tercer compartimiento es neutro y sirve como conexión entre los otros dos compartimientos. En estas cajas uno de los compartimientos será asociado con las inyecciones de droga, mientras que al otro solo se accesa después de la administración del vehículo.

Posterior a repetidos apareamientos droga/vehículo con sus respectivos compartimentos, en el día de prueba se permite al sujeto moverse libremente a través de ambos compartimentos, usualmente en un estado libre de drogas. El incremento en el tiempo que el sujeto pasa en el compartimento asociado a la droga se considera como una medida de desarrollo de preferencia de lugar (Tzschentke, 1998; Sanchis-Segura et al., 2006)

1.5. Cocaína.

La cocaína es un alcaloide de acción anestésica sobre el sistema nervioso periférico y estimulante sobre el sistema nervioso central. Se obtiene a partir de las hojas de la planta *Erithroxylon Coca* nativa de América del sur, especialmente de Bolivia, Perú, Colombia y Ecuador. Del tratamiento de las hojas de coca se obtiene la pasta de coca o sulfato de cocaína, a partir de la cual se puede obtener clorhidrato de cocaína, si es tratada con ácido clorhídrico. El calentamiento del clorhidrato de cocaína con amoníaco o bicarbonato sódico disueltos en agua produce una forma básica de la cocaína: el "crack" (Gold, 1993; Caballero, 2005).

Las hojas de coca se pueden consumir masticadas, sin embargo esta práctica es actualmente poco común y se da únicamente en países de donde la planta es endémica. El clorhidrato de cocaína suele ser aspirado por la nariz (esnifado), absorbiéndose en las mucosas nasales; puede también ser ingerido y, debido a que es soluble en agua, se puede disolver e inyectar vía intravenosa. Una ventaja de la pasta de coca y el crack respecto al clorhidrato de cocaína es que los primeros pueden calentarse y fumarse sin descomponerse (Gold, 1993; Caballero, 2005; Feldman et al., 1996).

El consumo de cocaína incrementa las sensaciones de bienestar, euforia, energía, mejora la ejecución de actividades físicas, produce anorexia, activación locomotora y elimina la sensación de sueño y cansancio. En general se observan síntomas físicos similares a la

activación del Sistema Nervioso Símpatico como alertamiento, taquicardia, incremento de la tensión arterial y midriasis. A altas dosis se presentan temblores, convulsiones, hipertermia, alucinaciones, estereotipias y bruxismo (WHO, 2004; Gold, 1993; Caballero, 2005).

1.5.1. Farmacocinética básica de la cocaína.

La cocaína tiene una vida media de 48 a 75 minutos y atraviesa rápidamente las membranas corporales distribuyéndose ampliamente en todo el organismo. La inhalación nasal del clorhidrato de cocaína produce sus máximos efectos entre los 20 y 30 minutos y tiene una biodisponibilidad del 40%. Si se fuma, la acción es más rápida (entre 5 y 8 segundos) y menos duradera y su biodisponibilidad es irregular. La vía intravenosa también es muy rápida y proporciona una biodisponibilidad del 100%. La administración oral tiene efectos muy débiles, debido a su baja tasa de absorción. Se ha reportado que la cocaína genera tolerancia a corto plazo para sus efectos subjetivos aun cuando la concentración en plasma permanezca constante (Caballero, 2005; Koob et al., 2006; Ambre, Belknap, Nelson, Ruo, Shin, & Atkinson, 1988)

El metabolismo principal de la cocaína es mediante hidrólisis hepática que produce los metabolitos benzoilecgonina (45%), metilesterecgonina (45%), ecgonina y norcocaína; éste último es activo pero se presenta en cantidades farmacológicamente poco relevantes. Los metabolitos tienden a acumularse en el tejido adiposo y liberarse lentamente. La benzoilecgonina aparece en orina hasta al menos 3 ó 4 días después del consumo y es el principal metabolito cuantificado para asuntos médico-legales (Caballero, 2005; Koob et al., 2006, Feldman et al., 1996).

1.5.2. Mecanismo de acción.

La cocaína en el cerebro actúa bloqueando el funcionamiento de los transportadores de monoaminas, para los cuales tiene afinidades relativamente similares; sin embargo, es ampliamente aceptado que los efectos reforzantes propios de la cocaína están mediados por el bloqueo de ésta sobre el transportador de dopamina (DAT). En condiciones normales cuando se libera dopamina en el espacio sináptico es el DAT el que se encarga de recapturarla y transportarla al interior de la terminal presináptica; sin embargo, la cocaína evita dicha remoción al bloquear al DAT en las terminales presinápticas, incrementando el efecto y prolongando la disponibilidad de la DA en la hendidura sináptica, lo cual se ha relacionado con la experiencia de euforia cocaínica y sus efectos reforzantes (Gold, 1993; WHO, 2004; Caballero, 2005; Kalivas, 2007; Howell & Kimmel, 2008). La cocaína incrementa la dopamina extracelular en el circuito mesocórtico-límbico, especialmente en el NAcc (Kalivas, 2007).

Existen dos familias de receptores dopaminérgicos la D1-like que incluye a los D1 y D5 y la D2-like que abarca a los D2, D3 y D4. Dos receptores dopaminérgicos han sido relacionadas con los efectos reforzantes y de abuso asociados al consumo de cocaína: el D1 y el D2, éstos se encuentran ampliamente distribuidos principalmente en el estriado ventral, dorsal y la PFC. Ha sido descrito que los receptores D1-like funcionan como reguladores positivos del AMP cíclico que a su vez activa la protein cinasa A (PKA) y activa al adenilato ciclasa. Por su parte, los receptores D2-like actúan inhibiendo el adenilato ciclasa, están relacionados con la activación de canales de potasio y pueden encontrarse en la región presináptica. Los receptores D1 y D2 pueden interactuar de manera oponente y sinérgica (Nakajima, 1989). Por ejemplo, se ha demostrado que la liberación de dopamina es auto-regulada por medio de la activación de los receptores D2 presinápticos que inhiben dicha actividad dopaminérgica (Benoit-Marand, Borrelli & Gonon, 2001); por otra parte, también se ha observado que la administración conjunta de agonistas D1-like y D2-like actúan

sinérgicamente al inhibir la catalepsia inducida por antagonistas dopaminérgicos (Wanibuchi & Usuda, 1990)

Estudios con animales han encontrado que ratas entrenadas para presionar una palanca que tenía como consecuencia la administración intravenosa de cocaína decrementaron su tasa de respuesta luego de que se les inyectaran un antagonista dopaminérgico D1-like (SCH-23390) o D2-like (eticloprida) directamente en la región shell del NAcc. Mientras que los mismos antagonistas administrados en la región core tuvieron un efecto menos marcado y más inespecífico, disminuyendo las presiones a la palanca por droga y por alimento (Bari & Pierce, 2005). En otro estudio usando los mismos fármacos antagonistas dopaminérgicos se encontró que en dosis altas inhibían conductas estereotipadas características de altas dosis en ratas (*rearing*, movimiento circulares con la cabeza y sacudimientos corporales) (Ushijima, Carino & Horita, 1995). Los datos anteriores sugieren que la activación de los receptores D1 y D2 en el estriado ventral (NAcc shell) juegan un papel fundamental en los efectos reforzantes y motores estereotipados de la cocaína.

Se ha reportado que la exposición crónica a cocaína altera la densidad de los sitios de unión de los receptores D1 y D2. En primates la exposición inicial a la cocaína (0.3 ó 0.03 mg/kg X 5 días) no altera significativamente la densidad de sitios de unión al receptor D1 y D2 en el estriado comparado con sujetos control. La exposición crónica (100 días) incrementa los sitios de unión al receptor D1 en todo el estriado: en el caudado, el putamen, el NAcc shell y el tubérculo olfatorio; siendo más marcados en el putamen con una dosis alta (0.3 mg/kg i.v.); mientras que para el receptor D2, la exposición crónica resultó en un decremento en la densidad de los sitios de unión en el caudado, putamen, NAcc core y shell. En general se observan cambios más drásticos y amplios en la disminución de los sitios de unión del D2 que en el aumento de los D1. Sin embargo los autores afirman que la regulación de los receptores D1 puede ser diferencial ya que dicho experimento duró 3.3 meses mientras que en otro realizado por el mismo equipo y en el cual la administración de cocaína duró 18 meses se

observó un decremento en los receptores D1 (Nader, Daunais, Moore, Nader, Moore, Smith, Friedman & Porrino, 2002).

Otro sistema de neurotransmisión implicado en el abuso de la cocaína es el glutamato. El glutamato (Glu) es un aminoácido que actúa como neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central a través de la activación de receptores ionotrópicos (GluR) asociados a canales catiónicos o metabotrópicos acoplados a proteínas G (mGluR). Dentro de los GluR se encuentran los receptores *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato, Mientras que dentro de los mGluR se encuentran tres grupos: el I (mGluR1 y 5) el II (mGluR2 y 3) y el III (mGluR4, 6, 7 y 8). Ambos, receptores ionotrópicos y metabotrópicos se les puede encontrar en VTA y NAcc. Se ha observado que el receptor metabotrópico mGluR5 es especialmente abundante en el NAcc (Alexander, 2009).

Un estudio con ratas encontró que la administración aguda de cocaína no modifica de forma significativa los niveles extracelulares de glutamato en el NAcc core, sin embargo la auto-administración por 20 días disminuye los niveles de dicho neurotransmisor de manera progresiva; los niveles de glutamato aumentan de nuevo si se vuelve a administrar una dosis aguda o bien durante la auto-administración de cocaína, lo cual sugiere que el mantenimiento de la conducta de auto-administración puede estar encaminada a regular los niveles alterados de glutamato (Miguens, Del Olmo, Higuera-Matas, Torres, Garcia-Lecumberry & Ambrosio, 2007). Sin embargo, también se ha reportado que dicho aumento en los niveles de glutamato en NAcc shell y core se da preferentemente en ratas que mostraron previamente sensibilización motora por 7 días de administración de cocaína. En la misma investigación se encontró que la administración de AMPA en el NAcc elevó los niveles de DA preferentemente en la region shell sin distinguir entre animales sensibilizados y no sensibilizados (Pierce, Bell, Duffy & Kalivas, 1996). En otro trabajo donde se emplearon ratones sin el gen que codifica para el receptor mGluR5 se encontró que, contrario a sujetos normales, eran incapaces de adquirir la conducta de auto-administración de cocaína y la activación motora propia de la

administración de de dicha droga (Chiamulera, Epping-Jordan, Zocchi, Marcon, Cottiny, Tacconi, Corsi, Orzi & Conquet, 2001). Por otra parte, McGeehan y Olive (2003), encontraron que inyecciones del antagonista mGlu5 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP), bloqueó el condicionamiento de preferencia de lugar en ratas. En otro estudio, se encontró que la administración de antagonista NMDA 2-amino-5-acido fosfonovalerico (APV) en el NAcc redujo el valor reforzante de la cocaína en ratas entrenadas en auto-administración (Pulvirenti, Maldonado-López & Koob, 1992). Estos datos aportan evidencia de que la actividad del núcleo accumbens esta modulada por la actividad glutamatérgica; que los efectos reforzantes de la cocaína están mediados en parte por el receptor mGluR5, y que la administración de cocaína por periodos prolongados y la sensibilización motora a esta droga pueden disminuir o aumentar respectivamente las concentraciones extracelulares de glutamato.

Se ha Encontrado también un aumento en el mRNA que codifica para los receptores mGlu5 en NAcc shell y mGlu2 en PFC posterior a la administración repetida de cocaína. Dicha regulación a la alta del receptor mGluR5 puede ser una respuesta compensatoria ante las alteraciones de los niveles de glutamato extracelular producidas por la administración crónica de cocaína (Ghasemzadeh, Nelson, Lu & Kalivas, 1999).

Como se había mencionado antes, existen proyecciones excitatorias desde la PFC hacia las neuronas dopaminérgicas en el VTA que proyectan de nuevo a la PFC, pero no con las neuronas dopaminérgicas del VTA que proyectan hacia el NAcc (Redolar, 2008). También existen proyecciones glutamatérgicas desde la PFC hasta el NAcc, las cuales han sido fuertemente implicadas en la búsqueda compulsiva de la droga en sujetos adictos a la cocaína (Kalivas, Volkow & Seamans, 2005). Por otra parte, se han descrito proyecciones que van de la PFC hasta el núcleo tegmental pedúnculo pontino (PPTg), pero sobre todo al núcleo tegmental dorsolateral (LDTg) (Semba & Fibiger, 1992), las cuales también envían proyecciones al VTA que inervan a las células dopaminérgicas que se dirigen al NAcc (Maskos, 2008). Heath, Famous & Pierce (2009), evaluaron el papel que juegan el PPTg y

LDTg en el restablecimiento de la conducta de búsqueda de la droga inducida por una inyección aguda de cocaína después de un periodo de abstinencia. Encontraron que la inyección del agonista dopaminérgico D1-like SKF81297 directamente a la PFC, en ausencia de la inyección de cocaína restablecía por sí sola la conducta de búsqueda, medida por el número de presiones a la palanca; por su parte, la inyección en el PPTg y LDTg o VTA del antagonista AMPA/kainato 6-Ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona (CNQX); así como la administración en el VTA de mecamilamina o escopolamina, todas atenuaban la conducta de búsqueda de manera dependiente de la dosis. Corrigall, Coen, Zhang y Adamson (2002), encontraron que la lesión del PPTg con tetradotoxina (TTX) y la inyección directa del agonista opioide μ DAMGO y del agonista muscarínico carbacol atenuaban la auto-administración de cocaína en ratas. Sin embargo, en otro estudio (Parker & Van Der Kooy, 1994) se encontró que la lesión del PPTg con ácido iboténico no bloqueaba el desarrollo de preferencia de lugar para cocaína pero sí para morfina. Estos datos sugieren que, aparte de las proyecciones excitatorias de la PFC hacia el NAcc, dos de las estructuras implicadas en el reestablecimiento de la conducta de búsqueda de la droga y modulación de la actividad dopaminérgica en el estriado ventral son el PPTg y LDTg. Esta modulación esta mediada por mecanismos glutamatérgicos (AMPA y kainato) a nivel de PPTg y LDTg y por mecanismos colinérgicos en el VTA. Por otra parte, dejan poco claro el papel de este núcleo en el efecto reforzante agudo de la cocaína.

Otro sistema de modulación de los efectos reforzantes de la cocaína es el mediado por el péptido CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) La administración de cocaína o anfetaminas incrementa el mRNA del CART en distintas áreas del cerebro. El CART está involucrado en saciedad, estrés, regulación endócrina y reforzamiento. La inyección intra VTA de CART en ratas causa activación locomotora dosis dependiente que es atenuada por antagonistas dopaminérgicos y que puede producir preferencia de lugar, no tiene afinidad a ningún receptor conocido. Muchas de las aferencias al VTA que contienen CART no solo hacen sinapsis con células dopaminérgicas, sino también con neuronas gabaérgicas, lo cual

sugiere que el CART podría regular los efectos reforzantes de los estimulantes reduciendo o aumentando la actividad de estas neuronas gabaérgicas (Jaworsky, Vicentic, Hunter, Kimmel & Kuhar, 2003; Jaworsky & Jones, 2006).

Por último, se ha observado además, que la administración de cocaína eleva los niveles de factores de transcripción como el Δ FosB en amígdala, PFC, pero sobre todo en núcleo accumbens. Se le señala como un factor importante en la transición del abuso a la adicción a drogas. Una vez sintetizado el Δ FosB puede durar de 6 a 8 semanas y se acumula con la administración repetida de cocaína. Ratones con niveles elevados de esta proteína se auto-administran más cocaína, tienen *puntos de quiebre* más elevados y son más sensibles a la droga. El Δ FosB estimula la producción de CDK5 (*cyclin dependent kinase 5*) que a su vez promueve crecimiento celular relacionado con los efectos de la cocaína a largo plazo (Nestler, 2005b).

1.5.3. Complicaciones médicas y psiquiátricas asociadas al uso de cocaína.

La cocaína ejerce efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular, puede ocasionar hipertensión arterial, taquicardia, despolarización ventricular prematura (extrasístole), fibrilación auricular, fibrilación ventricular (principal causante de muerte súbita por uso de cocaína), asistolia, hemorragia cerebral (por el aumento rápido en la tensión arterial) e infarto agudo del miocardio. El consumo crónico se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda que predispone a infartos, arritmias y muerte súbita. En personas sanas puede inducir espasmo en las arterias coronarias y como consecuencia un infarto. La cocaína incrementa la demanda de oxígeno del miocardio, sin embargo interfiere con la circulación coronaria incrementando su resistencia a la circulación (Rump, Theilsohn & Klaus, 1994; Feldman et al., 1996).

Fumar crack esta relacionado con la aparición de disnea, tos productiva, neumonía, edema pulmonar, fiebre, hemoptosis, hemorragia alveolar difusa y neumopericardio por la

realización de maniobras de valsalva para incrementar los efectos de la droga. También, aunque menos común, se presenta paro respiratorio por administración intravenosa. La administración intranasal puede ocasionar anosmia, sangrado y perforación del tabique nasal (Gold, 1993; Lizasoain, Moro & Lorenzo, 2002).

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y hepatitis B es común entre usuarios de cocaína intravenosa que comparten jeringas para inyectarse. Se ha observado también una incidencia particularmente alta de endocarditis entre usuarios de cocaína intravenosa comparada con la de otros sujetos que también usan drogas inyectadas (Rump et al., 1994). El consumo de cocaína durante el embarazo está relacionado con bajo peso en el recién nacido, muerte intrauterina y disminución de la circunferencia craneal. Hombres que usan cocaína crónicamente y en altas dosis pueden presentar dificultades para mantener una erección y eyacular (Gold, 1993; Feldman et al., 1996). Se ha reportado también en usuarios crónicos el desarrollo de “psicosis de cocaína”, alteraciones perceptuales como sensación de bichos o arena deslizándose debajo de la piel, alucinaciones visuales de copos de nieve brillantes y paranoia (Gold, 1993; Lizasoain et al., 2002).

En lo que se refiere a los trastornos psiquiátricos, un estudio con 139 sujetos usuarios de cocaína, encontró una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos (42%). Los trastornos del eje I más comunes fueron los del estado de ánimo (26.6%) y los de ansiedad (13%). 16% de los sujetos presentaban además algún trastorno inducido por sustancias. No hubo diferencias entre la edad de inicio en el consumo entre hombres y mujeres, sin embargo, los trastornos aparecen a edades más tempranas en mujeres (Herrero et al., 2007). En otro estudio con muestras pareadas, se encontró el abuso de cocaína asociado con grados bajos de educación, historial de trastorno bipolar, trastorno antisocial de la personalidad, depresión mayor y dependencia a alcohol y opioides. El trastorno bipolar y el trastorno antisocial de la personalidad están fuertemente asociados a la severidad del índice de dependencia a la cocaína (Ford et al., 2009).

Uno de los trastornos que ha sido asociado al consumo de cocaína es el trastorno por estrés postraumático. De una muestra de 450 sujetos usuarios de cocaína, el 25% había padecido este trastorno en algún momento de su vida, mientras que el 14.4% lo padecía al momento de la entrevista. Las mujeres tuvieron una mayor probabilidad de padecer este trastorno que los hombres, aún cuando tuvieron una misma probabilidad de exposición a eventos traumáticos. De los sujetos que en algún momento de su vida cumplieron con el criterio de diagnóstico, el 69% lo desarrolló antes de ser adicto a la cocaína (Wasserman, Havassy & Boles, 1997).

Esta asociación entre estrés postraumático y cocaína parece estar relacionada con la sensibilidad del sujeto a la ansiedad, es decir, la existencia previa de una tendencia al miedo a los síntomas de la ansiedad y dificultades para la regulación emocional. (McDermott, Tull, Gratz, Daughters & Legues, 2009). El papel del uso de sustancias estaría encaminado a manejar o evitar los síntomas como memorias intrusivas o *flashbacks* y para aliviar los estados emocionales o físicos aversivos; es decir, el uso de sustancias sería una forma de auto medicación (Hien, Cohen & Campbell, 2005; McDermott, Tull, Gratz, Daughters & Lejuez, 2009). Por otra parte, se piensa también que los sujetos que usan sustancias como cocaína tiene estilos de vida de alto riesgo, lo que contribuiría a que estuvieran expuestos con mayor probabilidad a eventos traumáticos (Brady, Back & Coffey, 2004)

1.6. Nicotina.

Existen más de 4000 sustancias distintas en el humo del cigarro, sin embargo, las personas fuman principalmente debido a los efectos de la nicotina, que es el componente en el humo del tabaco responsable de sus propiedades reforzantes y adictivas. La nicotina es un alcaloide altamente tóxico presente en las hojas de tabaco (*Nicotiana Tabacum*), una planta

nativa del norte y sur de América, es soluble en agua, incolora y con un sabor amargo (Koob et al., 2006)

La nicotina funciona como un reforzador positivo, sosteniendo la conducta de auto-administración tanto en humanos (Henningfield & Goldberg, 1983b) como en animales de laboratorio (Goldberg, Spealman, Risner, & Henningfield, 1983). Su administración produce euforia leve, mejora la cognición y la atención, produce analgesia y activación locomotora; reduce el estrés, la ansiedad y el apetito; e incrementa la frecuencia cardiaca de 5 a 40 latidos por minuto, al igual que la tensión arterial de 5 a 20 mmHg (Slade; 1999; Koob et al., 2006).

1.6.1. Farmacocinética básica de la nicotina.

Cuando es inhalada a través del humo del cigarro, la nicotina se absorbe rápidamente en los pulmones alcanzando al cerebro en aproximadamente 8 segundos, tan rápido como en drogas inyectadas vía intravenosa, permitiendo un reforzamiento casi inmediato. Los cigarros comerciales contienen de 10 a 20 mg de nicotina, sin embargo, sólo el 25% del total de la nicotina presente en el cigarro está disponible y de ésta, 90% es absorbida en los pulmones. El fumador recibe en promedio 1.1mg de nicotina por cigarro común y 0.6mg por cigarro Light (Uriarte, 2005). La nicotina se metaboliza del 85 al 90% en el hígado y el resto en riñones y pulmones, siendo sus principales metabolitos la cotinina y la nicotina-1'-N-oxido, los cuales se excretan principalmente en la orina. La vida media de la nicotina es de aproximadamente 2 horas después de la inhalación o administración parenteral y la vida media de la cotinina es de 18 a 20 horas y es el metabolito más confiable para determinar el consumo reciente de nicotina (Feldman et al., 1996; Slade, 1999).

1.6.2. Mecanismo de acción.

Los mecanismos de acción de la nicotina están modulados por la activación de los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) en el sistema mesolímbico; los nAChRs están ubicados en su mayoría presinápticamente. Las neuronas dopaminérgicas expresan una gran cantidad de subunidades de nAChRs y distintas configuraciones estequiométricas que regulan su actividad. A la fecha, en mamíferos, se han identificado y clonado subunidades α de la $\alpha 2$ a la $\alpha 10$, y β de la $\beta 2$ a la $\beta 4$. Estas subunidades pueden ser organizadas en cuatro subfamilias; sólo las subunidades de las subfamilias II ($\alpha 7$) y III ($\alpha 2$ - $\alpha 6$, $\beta 2$ - $\beta 4$) han sido identificadas en el cerebro de mamíferos. Estas subunidades pueden formar pentámeros homoméricos, es decir, formados por cinco subunidades iguales ($\alpha 7$, por ejemplo), o pentámeros heteroméricos formados por combinaciones de varias subunidades α y β (Exley & Cragg, 2008) (Figura 4). Los nAChRs existen en tres estados: en reposo, activados y desensibilizados. Los que están compuestos por cinco subunidades $\alpha 7$ y los que contienen las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ están fuertemente implicados en el abuso de la nicotina (Markou, 2008).

La actividad de las neuronas dopaminérgicas en el VTA es regulada por proyecciones glutamatérgicas excitatorias desde el NAcc y la PFC. También están moduladas por interneuronas inhibitorias gabaérgicas localizadas dentro del VTA y NAcc. La nicotina activa los nAChRs presinápticos en las terminales de las neuronas glutamatérgicas, permitiendo que dichas neuronas exciten a las proyecciones dopaminérgicas que van hacia el NAcc y PFC. La nicotina también activa a los nAChRs de las terminales gabaérgicas incrementando la actividad inhibitoria para las proyecciones dopaminérgicas. Sin embargo, la rápida desensibilización (pérdida de sensibilidad al ligando) de los receptores $\alpha 4\beta 2$ sobre las neuronas gabaérgicas y las altas dosis de nicotina necesarias para desensibilizar al nAChR $\alpha 7$ en las neuronas glutamatérgicas resulta en un decremento de la inhibición e incremento en la excitación sobre las neuronas dopaminérgicas del VTA, produciendo una potente y sostenida liberación de dopamina en NAcc y PFC. Aunado a esto, la nicotina puede durar en el espacio

sináptico por más tiempo que la acetilcolina debido a que no es degradada por la acetilcolinesterasa, lo que puede contribuir a su efecto sostenido. (Wang & Sun, 2004; Koob et al., 2006; Janhunen & Ahtee, 2007; Markou, 2008). Se ha encontrado que ratones pretratados con el antagonista dopaminérgico D1 SCH-23390 disminuyeron su auto-administración intracerebral de nicotina en el VTA (David, Beson, Changeux, Granon & Cazala, 2006); mientras que la disminución del umbral de auto estimulación intracraneal inducida por la administración intra VTA de nicotina es bloqueada por el antagonista D2 haloperidol (Ivanová & Greenshaw, 1997), lo que indica que la activación indirecta de estos receptores por acción de la nicotina sobre las proyecciones dopaminérgicas del VTA hacia el NAcc es un componente fundamental en sus efectos reforzantes.

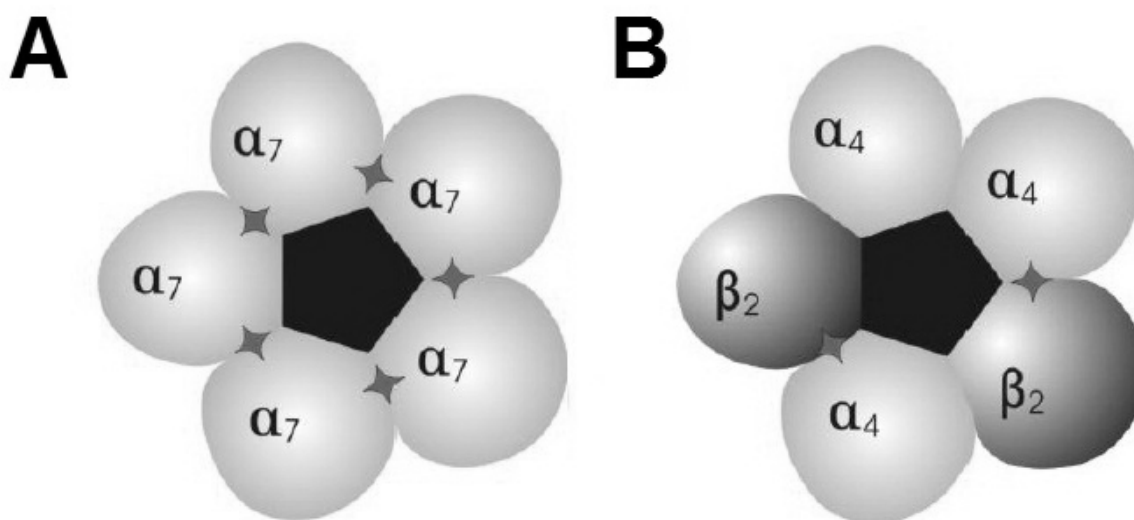


Figura 4. En el panel A se muestra un esquema de un receptor nicotínico homopentamérico (α_7), con cinco sitios de unión para acetilcolina o nicotina. En el panel B se ilustra un receptor heteropentamérico ($\alpha_4\beta_2$), con dos sitios de unión. Las estrellas señalan los sitios de unión (Tomado de Vieyra-Reyes, 2008)

El aumento en la actividad dopaminérgica en el NAcc está mediado por la activación de los nAChRs en el VTA: la administración del antagonista nicotínico no selectivo mecamilamina disminuye la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens (Brazel et al., 1990); además,

la inyección del antagonista nicotínico Dihidro- β -erytroidina (DH β E) intra-VTA atenúa la conducta de auto-administración de nicotina de manera dosis dependiente y suprime sus efectos de activación motora sin afectar las presiones a la palanca para obtener alimento en ratas. La administración de DH β E en núcleo accumbens y la administración de atropina (antagonista muscarínico) en VTA fallan en disminuir la auto-administración de nicotina (Corrigall, Coen & Adamson, 1994). Se ha reportado que la expresión de la subunidad $\alpha 4$ es una condición necesaria para la auto-administración intracraneal en el VTA (Exley et al., 2011). En un estudio en el que se examinó el papel de los receptores colinérgicos nicotínicos que contienen la subunidad $\beta 2$ (nAChRs $\beta 2^*$) en la conducta de auto-administración y los signos del síndrome de abstinencia, Besson et al., (2006) encontraron que, contrario a sujetos control normales, los ratones knock out $\beta 2$ eran incapaces de adquirir la conducta de auto-administración de nicotina intra VTA, mientras que su habilidad para administrarse mediante la misma vía una dosis de morfina y la aparición de los signos del síndrome de abstinencia cuando ésta fue precipitada por la administración del antagonista nicotínico mecamilamina estaban intactos; resultados similares se han encontrado con ratones knock out $\alpha 6$, los cuales no se administran nicotina (Quik, Perez & Grady, 2011). Por otra parte, en otro estudio que comparó el surgimiento de signos de síndrome de abstinencia a la nicotina en ratones knock out $\beta 2$ y $\beta 4$ (Salas, Pieri & De Biasi, 2004), encontró que la administración de mecamilamina precipitaba la aparición de signos de abstinencia de igual forma en ratones control normales y en los knock out $\beta 2$ (cf. Besson et al., 2006); mientras que en los ratones knock out $\beta 4$ los signos de abstinencia, incluida la hiperalgesia, fueron atenuados. Los datos anteriores sugieren que la actividad dopaminérgica reforzante en el NAcc inducida por la nicotina está sostenida por la activación de los nAChRs $\alpha 4^*$, $\beta 2^*$ y $\alpha 6^*$; y que son los nAChRs $\beta 4^*$ los que están principalmente involucrados en la aparición de los signos característicos del síndrome de abstinencia a la nicotina; en otras palabras, se puede decir que los nAChRs $\alpha 4^*$ (Exley et al., 2011), $\beta 2^*$ (Besson et al., 2006) y $\alpha 6^*$ (Quik et al., 2011) son importantes en el refuerzo positivo durante la adquisición de la conducta de auto-administración, mientras que los

nAChRs $\beta 4^*$ (Salas et al., 2004) son importantes para su sostenimiento mediante mecanismos de refuerzo negativos (emitir una operante que termine con el estímulo aversivo).

Sin embargo, el papel de la subunidad $\beta 2$, parece ser más importante durante las primeras etapas del consumo de nicotina que en posteriores, ya que se ha encontrado que, al igual que en los estudios antes citados, los sujetos knock out $\beta 2$ tienen una baja ejecución en tareas de auto-administración, sin embargo, pueden alcanzar niveles similares a sujetos control normales luego de 5 meses de consumo de nicotina (Levin et al., 2008). Por otra parte, aunque el receptor $\alpha 7$ también es importante para los efectos reforzantes de la nicotina (Panagis, Kastellakis & Nomikos, 2000), se ha reportado que ratones knock out $\alpha 7$ decrementan su consumo de manera significativa luego de 5 meses de auto-administración (contrario a los knock out $\beta 2$), lo que sugiere que los receptores conformados por esta subunidad son necesarios en el mantenimiento a largo plazo de la conducta de auto-administración (Levin et al., 2008).

Existen también, proyecciones colinérgicas desde el PPTg que proyectan hacia las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y del VTA, lo que sugiere que su activación podría ser importante para los mecanismos de refuerzo de la nicotina (Oakman, Faris, Kerr, Cozzari, & Hartman, 1995; Watkins, Koob, & Markou, 2002). En un estudio, se comparó la conducta de auto-administración en ratas entrenadas para administrarse nicotina intravenosa con una lesión en el PPTg y el núcleo laterodorsal tegmental (LDTg) producida por la neurotoxina selectiva colinérgica AF64A con la de ratas tratadas con solución salina; se encontró que la destrucción de las células colinérgicas de este núcleo atenuaban la administración de nicotina (Lança, Adamson, Coen, Chow & Corrigall, 2000). En trabajos posteriores (Corrigall & Coen, 2001; Corrigall et al., 2002) se encontró que inyecciones intra PPTg de DH β E o muscimol y baclofen (agonistas gabaérgicos), así como de neostigmina (agonista colinérgico indirecto) y carbacol (agonista muscarínico) disminuyeron la tasa de respuesta de ratas que se administraban nicotina bajo distintos programas de reforzamiento.

Estos datos sugieren que las proyecciones colinérgicas que van desde el PPTg y LTDG son importantes en la modulación de la actividad dopaminérgica en el VTA

Un receptor involucrado en la modulación dopaminérgica vía la activación glutamatérgica es el mGluR5. Como se mencionó antes, la actividad dopaminérgica inducida por la nicotina está mediada por la liberación de glutamato en el VTA y también en NAcc. Con el fin de investigar el papel de este receptor en los efectos reforzantes de la nicotina, Patterson, Semenova, Gasparini y Markou (2003), entrenaron a ratas y ratones para auto-administrarse nicotina o responder por comida; la administración del antagonista glutamatérgico mGluR5 MPEP decrementó la auto-administración de dosis bajas de nicotina en ambas especies, sin afectar las respuestas por comida. Por otra parte, la administración del antagonista NMDA D-2-amino-7-ácido fosfopentanoico (AP-7) o el bloqueo del receptor $\alpha 7$ (implicado en la liberación de glutamato), con el antagonista metilcaconitina intra VTA bloquean los efectos reforzantes de la nicotina medida por el desarrollo de preferencia de lugar (Laviolette & Kooy, 2003). Estos datos indican que la actividad dopaminérgica en el circuito mesolímbico que explica los efectos reforzantes de la nicotina está regulada de forma importante por mecanismos de transmisión glutamatérgica.

Por otra parte, las proyecciones inhibitorias gabaérgicas también juegan un papel importante en la modulación de los efectos de la nicotina, las interneuronas gabaérgicas presentes en el núcleo accumbens y VTA expresan también nAChRs, sin embargo, estos no contienen la subunidad $\alpha 7$, por lo que se cree que se desensibilizan rápidamente (Mansvelder, De Rover, McGehee & Brussaard, 2003).

La exposición crónica a nicotina regula a la alta la expresión de los receptores nicotinérgicos en VTA, SN y NAcc, que contienen las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ y de forma muy marcada los $\alpha 6$ (Parker, Fu, McAllen, Luo, McIntosh, Lindstorm & Sharp, 2004); se ha reportado que la presencia de receptores que contienen las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 6$ presentes en

las terminales axónicas dopaminérgicas pueden también modular la actividad de la DA en el núcleo accumbens (Exley, 2011).

1.6.3. Complicaciones médicas y psiquiátricas asociadas al uso del tabaco.

Los efectos patológicos asociados por el uso de tabaco son diversos. La nicotina en su forma de consumo de cigarro es la droga psicoactiva que más ha sido asociada con enfermedades y muertes. El uso de tabaco es causa de cáncer en la boca y garganta; el humo inhalado eleva el riesgo de cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema y bronquitis crónicas), infartos y alteraciones vasculares incluido el aneurisma de la aorta. También se ha asociado con deficiencias en la cicatrización de heridas, problemas de fertilidad, impotencia, aparición temprana de la menopausia, mayor riesgo de osteoporosis, cataratas y úlcera péptica. Su uso durante el embarazo se ha relacionado con placenta previa, nacimiento prematuro y bajo peso en el recién nacido (Slade, 1999).

Por otra parte, las tasas de prevalencia de tabaquismo en sujetos con algún trastorno psiquiátrico son significativamente más altas que en una muestra de la población general (Leonard, et al., 2001). Sujetos que fuman a diario muestran una mayor probabilidad de padecer un trastorno por uso de sustancias aparte de dependencia a la nicotina, al igual que trastornos afectivos, de ansiedad y somatomorfos comparados con sujetos que no fuman (John, Meyer, Rumpf & Hapke, 2004).

Se ha reportado que la incidencia del tabaquismo es mayor en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos control, además, pacientes con éste trastorno son generalmente fumadores fuertes (Leonard, et al., 2001). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que los agonistas colinérgicos nicotínicos pueden tener un efecto terapéutico sobre las alteraciones cognitivas propias de la esquizofrenia y los efectos del tratamiento prolongado con antipsicóticos, lo cual sugiere que el acto de fumar en esta población puede estar

encaminado a paliar algunos de los síntomas cognitivos de este trastorno o su tratamiento (Dome, Lazary, Kalapos & Rihmer, 2010)

El fumar también se ha relacionado con el trastorno de depresión mayor y viceversa, el padecer depresión representa un mayor riesgo de dependencia a la nicotina, además que algunos síntomas de la depresión pueden estar más relacionados con la dependencia a la nicotina que otros. Se ha propuesto que los sujetos con depresión utilizan al tabaco como una forma de auto medicación, bajo el supuesto de que su humo puede contener componentes con efectos antidepresivos, aunque también se ha formulado la hipótesis de que la depresión y el tabaquismo tienen factores de riesgo genéticos o ambientales en común (Dome et al., 2010; Leonard et al., 2001).

Por otra parte, los adultos con trastorno por déficit de atención/hiperactividad ADHD que jamás han sido tratados tienen el doble de probabilidad de desarrollar algún trastorno por uso de sustancias, y en particular la dependencia a la nicotina desde edades tempranas. Se piensa que la alta prevalencia del uso de la nicotina entre esta población puede deberse a que el mecanismo de acción de la nicotina es similar al de los medicamentos empleados para tratar los síntomas del ADHD (psicoestimulantes, atomoxetina, bupropion), dado que pueden aumentar la actividad dopaminérgica (Dome et al., 2010).

Finalmente, estudios epidemiológicos han encontrado que los sujetos fumadores activos o pasivos presentan un menor riesgo de desarrollar la Enfermedad de Parkinson. La aparición de los síntomas, el tiempo en que se diagnostica, y el momento en que se introduce el tratamiento con levodopa ocurre a edades más tardías en sujetos fumadores que en no fumadores. Dichas observaciones pueden deberse a la activación de las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra por acción de la nicotina sobre los receptores que se expresan en estas células (Dome et al., 2010).

1.7. Mezcla nicotina-cocaína.

Estudios clínicos han reportado que el uso simultáneo de nicotina y cocaína está relacionado con un incremento en la tasa de consumo de ambas. Entre pacientes adictos a la cocaína, los no fumadores reportan consumir menos gramos de cocaína y con menor frecuencia que aquellos que sí fuman tabaco; éstos últimos reportan también que fuman más cigarros cuando consumen cocaína que cuando están abstinentes (Higgins et al., 1994; Roll, Higgins, Budney, Bickel & Badger, 1995). En un experimento en el que a los sujetos se les permitió administrarse cocaína o solución salina, se encontró que después de terminar la sesión de auto-administración, los sujetos fumaban más cigarros los días en los que se auto-administraron cocaína que en aquellos en los que se administraron solución salina (Nemeth-Coslett, Henningfield, Katz & Goldberg, 1986). Además, estudios empleando otro tipo de estimulantes con perfiles farmacológicos similares al de la cocaína como la d-anfetamina o el metilfenidato han encontrado que la administración de dichos estimulantes incrementa la tasa de consumo de cigarros y los reportes de sensaciones placenteras respecto a sujetos tratados con placebo o con el inhibidor de la recaptura de la norepinefrina atomoxetina (que no eleva los niveles de DA en el estriado) (Schusler, Luchéis, & Emly, 1979; Vansickel, Stoops, Glaser & Rush, 2007). Sin embargo, algunos hallazgos no han sido consistentes entre experimentos, ya que, por ejemplo, Kouri, Stull y Lukas (2001), encontraron que la administración continua de nicotina a través de un parche transdérmico decrementó y demoró los reportes de placer posteriores a la auto-administraron cocaína, comparados con los reportados cuando se les puso un parche placebo.

Dicho consumo de la mezcla nicotina-cocaína parece estar relacionado con una mejora de las propiedades reforzantes de la cocaína por acción de la nicotina. Por ejemplo, Wiseman, & McMillan (1996; 1998) encontraron que pacientes adictos a la cocaína que además fumaban tabaco al mismo tiempo reportaban que cuando consumían cocaína el tabaco tenía un efecto relajante y ayudaba a disminuir el craving a la cocaína entre administraciones; por otra parte,

también percibían que el fumar tabaco aumenta y prolonga el efecto placentero de la cocaína, pospone los síntomas negativos posteriores al efecto de la cocaína y que, cuando se fuma cocaína en forma de crack, el fumar tabaco proporciona un segundo pico (*rush*) en el efecto de la cocaína.

Datos obtenidos con animales apoyan la hipótesis de que la nicotina puede aumentar el valor reforzante y modular el consumo de la cocaína. Por ejemplo, en un estudio se encontró que ratas tratadas durante 14 días con nicotina en dosis relativamente altas (0.6 mg/kg s.c.) minutos antes de tener acceso a cocaína incrementaron el número de infusiones de cocaína (0.1mg/infusión) desde el octavo día respecto a aquellas tratadas con solución salina (Bechtholt & Mark, 2002). En otro estudio en el que se expuso a un grupo de ratas a nicotina (0.6 mg/kg s.c) durante 9 días, se encontró que, en sesiones posteriores de auto-administración de cocaína (0.25 mg/kg i.v.), el porcentaje de sujetos que alcanzaban el criterio preestablecido de adquisición era mayor desde el tercer día respecto al grupo pretratado con vehículo, el cual mostró valores similares sólo hasta el séptimo día; ambos grupos alcanzaron niveles asintóticos alrededor del décimo día (Horger, Giles & Schenk, 1992). Por otra parte, estudios de la inducción de la expresión proteína c-fos (indicadora de actividad reciente en células nerviosas) en cerebros de ratas que se administraban nicotina o cocaína indican que ambas drogas comparten sitios de acción en el cerebro, como por ejemplo, el NAcc shell y core; lo que además sugiere que el efecto de ambas puede ser sinérgico sobre algunas estructuras cerebrales implicadas en el refuerzo (Merlo, Pagliusi, Tessari, Talabot-Ayer, Huisduijnen & Chiamulera, 1997). De hecho, se ha demostrado que la administración de nicotina y cocaína vía subcutánea o intravenosa produce un incremento significativo mayor y más rápido de la concentración de dopamina y sus metabolitos en el NAcc que el que produce cada droga por si sola (Zernig, O'Laughlin & Fibiger, 1997; Sziraki, Sershen, Benuck, Hashim & Lajtha, 1999); en un trabajo similar, la administración simultánea de nicotina (0.4 mg/kg s.c.) con cocaína (10 ó 20 mg/kg i.p.) o metilfenidato, un bloqueador de la recaptura de dopamina y noradrenalina (5 ó 10 mg/kg i.p.), produce un aumento en la concentración de la DA

extracelular en el NAcc de manera aditiva o sinérgica si la dosis de bloqueador de la recaptura de DA es baja o alta, respectivamente (Gerasimov, Franceschi, Volkow, Rice, Schiffer & Dewey, 2000)

Los datos anteriormente citados sugieren que la exposición previa a la nicotina facilita la adquisición de la conducta de auto-administración de la cocaína, que puede aumentar el valor reforzante de la cocaína y que ambas drogas aumentan la transmisión dopaminérgica en áreas involucradas en los efectos reforzantes de las drogas de abuso; sin embargo, a la fecha existen pocos trabajos que estudien las propiedades reforzantes de la mezcla nicotina-cocaína en un modelo de auto-administración donde ambas drogas se administran simultáneamente, tal como lo hacen los sujetos referidos en los estudios clínicos y epidemiológicos (p.e. pasta de coca mezclada con tabaco. Montoya-Aguilar, 2001; Tapia-Conyer, et al., 2003; Ortiz et al., 2010).

Con el fin de comprobar si la nicotina puede afectar el consumo, la potencia y el poder reforzante de la cocaína, Freeman & Woolverton (2009) entrenaron a cinco monos rhesus a presionar una palanca bajo un programa de razón progresiva que tenía como consecuencia la entrega de una administración intravenosa de cocaína, nicotina, solución salina o una mezcla nicotina-cocaína con distintas concentraciones. Encontraron que agregar nicotina a la cocaína desplazó la curva dosis-respuesta hacia la izquierda en cuatro sujetos, sin embargo, no hubo cambios significativos entre el número total de inyecciones auto-administradas de cocaína y de la mezcla nicotina-cocaína. Estos resultados sugieren que ambas drogas mezcladas tienen una ED50 más baja y son reforzantes a menores concentraciones, no obstante, no son capaces de aumentar la cantidad total de droga consumida, de la manera en que los estudios antes citados sugerirían.

Sin embargo, el estudio de Freeman & Woolverton (2009) es susceptible de críticas, ya que no muestra que las diferentes dosis de nicotina (12, 25, 50 µg/kg) funcionan como un

reforzador excepto en un sujeto en el cual, sin embargo, el número de inyecciones no varió con las dosis, sugiriendo un error metodológico. De hecho los autores especulan que la velocidad de inyección de la droga pudo haber influido pues era relativamente lenta (10 segundos); ya que se ha observado que la tasa de respuesta puede verse disminuida si la administración es lenta aún cuando la dosis se administre completa (Panlilio, Goldberg, Gilman, Jufer, Cone & Schindler, 1998; Woolverton & Wang, 2004; Roberts, Morgan & liu, 2007). Por otra parte, cuatro de los sujetos tenían una historia previa de administración de cocaína y remifentanil mientras que el quinto no había participado en ninguna investigación, haciendo que los requerimientos de respuesta iniciales en el programa de razón progresiva fueran diferentes para cada sujeto en las líneas base con valores de 50, 100 ó 200 respuestas y una gran variación en la duración de sus sesiones (1.5–13 horas). Por último el número de sujetos empleados, la heterogeneidad en sus respuestas y el hecho de que no todos los sujetos participaron en todas las condiciones experimentales resta poder a dicho trabajo.

2.0. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de nicotina y cocaína se ha relacionado en estudios clínicos con un aumento en las propiedades reforzantes de la cocaína cuando ambas se administran de manera simultánea (Wisema, et al., 1996; 1998), lo cual se ve reflejado en un aumento en el consumo de ambas sustancias (Higgins et al., 1994; Roll et al., 1995). Los datos obtenidos en modelos animales demuestran que la nicotina puede modular el consumo de la cocaína (Bechtholt et al., 2002), disminuir su ED50 (Freeman & Woolverton, 2009) y sugieren que podría también mejorar sus propiedades reforzantes pues aumentan la concentración de DA en el NAcc (Zernig et al., 1997; Sziraki et al., 1999) y mejoran la auto-administración de cocaína (Horger et al., 1992). Sin embargo a la fecha, los estudios conductuales existentes sólo evalúan el efecto del pretratamiento con nicotina sobre la velocidad de adquisición o el consumo de cocaína, y no en la forma de consumo de mezcla reportada por sujetos en estudios clínicos (poliuso simultáneo) que proporcionen datos confiables acerca de si la nicotina puede incrementar los efectos reforzantes de la cocaína e inducir un mayor consumo de ambas sustancias. Por lo que es necesario realizar un estudio en el cual se evalúe de manera confiable el efecto reforzante de la mezcla nicotina-cocaína en un modelo de auto-administración en el que ambas drogas sean administradas simultáneamente.

3.0. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar los efectos reforzantes de la mezcla nicotina-cocaína en el modelo de auto-administración de drogas en la rata.

4.0. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar el efecto de la auto-administración de la mezcla nicotina-cocaína sobre la conducta de búsqueda de la droga (medida por el número de presiones a la palanca en un periodo activo) en el modelo animal de la rata.
- Evaluar el efecto de la auto-administración de la mezcla nicotina-cocaína sobre la conducta de consumo (número de infusiones) de la droga en ratas.
- Determinar el efecto de la auto-administración de la mezcla nicotina-cocaína sobre el número de presiones a la palanca no reforzadas (errores) durante un tiempo muerto (TO), como indicador de desarrollo de compulsividad.
- Describir los patrones de distribución temporal de las presiones a la palanca de sujetos que consumen nicotina, cocaína o una mezcla de ambas.

5.0. HIPÓTESIS.

H1: La conducta de búsqueda será mayor en los sujetos que se auto-administran la mezcla nicotina-cocaína que en los sujetos que consumen nicotina o cocaína solas.

H2: El consumo será mayor en sujetos que se auto-administran la mezcla nicotina-cocaína que en aquellos que se administran nicotina o cocaína solas

H3: El número de errores será mayor en sujetos que se auto-administran la mezcla nicotina-cocaína que en aquellos que se administran nicotina o cocaína solas.

H4: La distribución temporal de las respuestas de los sujetos presentará patrones distintos dependiendo de la sustancia administrada.

6.0. MÉTODO.

6.1. Sujetos.

Se utilizaron 58 ratas Wistar macho de aproximadamente 120 días de edad al inicio del experimento, con un peso de entre 250 y 300 gr. Las ratas fueron alojadas individualmente en condiciones estándar de bioterio en jaulas de plexiglás, con un ciclo de luz-oscuridad regular (luces encendidas de 08:00 a 20:00 hrs). El alimento fue controlado de manera que los sujetos mantuvieran su peso estable entre los 250 y 300 gr. excepto en las condiciones experimentales que se especificarán.

6.2. Aparatos.

Se emplearon 8 cámaras de condicionamiento operante (TSE Systems, Bad Homburg, Germany) de 30x30x29 cm (*LargoXAnchoXProfundo*) equipadas en su panel derecho con un dispensador de pellets de comida de 45 mg (Research Diets Inc., NJ USA) y un comedero metálico, al lado derecho de éste había una palanca retráctil situada a 8 cm del piso que medía 5 cm de ancho y sobresalía 2cm de la pared. 5.5 cm por arriba de la palanca se ubicaron tres luces: una verde, una amarilla y otra roja, en ese orden de izquierda a derecha; mientras que en la parte central superior había una luz blanca principal. En el panel izquierdo había un dispensador de líquidos y un segundo comedero, en los cuales no hubo contingencias programadas. En la parte superior externa de la cámara se ubicó una bomba de precisión de líquidos (TSE Systems, Bad Homburg Germany) conectada a un *swivel* (Instech laboratories, Inc. PA, USA) sujeto a un brazo contrabalanceado, éste a su vez se conectaba a un conector implantado en el dorso de los sujetos vía tubo Tygon® a través de una perforación en la pared superior de la cámara que conducía al interior de la misma; el swivel permitió al sujeto libre movimiento dentro de la caja y evitó que el tubo Tygon® se enredara. Cada caja fue alojada dentro de un cubículo sonoamortiguado de 60x77x38 cm (*L X A X P*) equipado con una luz

general en la parte central superior de la pared posterior y un ventilador que facilitó la circulación del aire.

Las cámaras fueron controladas mediante una interfase (TSE Systems, Bad Homburg Germany) conectada a una microcomputadora con el software TSE Operant Behavior System (TSE Systems, Bad Homburg Germany), donde también se registraron los eventos ocurridos dentro de la cámara durante el experimento.

6.3. Drogas.

Todas las drogas fueron disueltas en un buffer fosfato salino (PBS) estéril y almacenadas a 5° C. La mezcla de nicotina-cocaína se preparó añadiendo ambas drogas a un solo volumen de PBS. Las dosis de clorhidrato de cocaína (Generosamente donada por la Procuraduría General de la República, México) se expresaron como la sal y las dosis de hidrógeno tartrato de nicotina (Sigma, Aldrich, St. Louis, MO) como la base.

6.4. Procedimiento.

Cirugía: Los sujetos fueron anestesiados con una mezcla de ketamina (100 mg/kg i.p.) y xilacina (8 mg/kg i.p.) e implantados con un catéter silástico (Dow Corning, Midland MI, USA) crónico en la vena yugular interna derecha o izquierda de tal manera que el extremo llegara a la vena cava superior. La cánula fue fijada al músculo esternocleidohioideo con sutura de seda y guiada hacia la escápula vía subcutánea donde fue conectada a un conector pedestal de 12mm. (Plastics One, Roanoke VA, USA), el cual fue fijado debajo de la piel del animal con malla siliconizada y sutura absorbible de ácido poliglicólico. Después de la cirugía se les aplicó una pomada a base de betametasona, clotrimazol y gentamicina en la zona de las incisiones diariamente hasta que cicatrizara. Tres veces por semana y hasta el final del estudio se hizo pasar a través de los catéteres 0.1 ml de solución de heparina (12.5u/ml) y los dos días

restantes 0.14 ml de solución de gentamicina (4 mg/kg) a fin de mantener al catéter funcional y al sujeto libre de infecciones. Se permitió que los sujetos se recuperaran por al menos tres días antes de someterlos a cualquier condición experimental.

Entrenamiento con alimento: Luego de que se recuperaron de la cirugía, todos los sujetos de todos los grupos fueron habituados a la cámara experimental por 30 minutos en una sola sesión. Después se les privó de comida durante la noche y al siguiente día se les entrenó a presionar la palanca por pellets de comida bajo un programa RF1 mediante moldeamiento de la respuesta (Catania, 1979). La sesión concluía si el sujeto lograba obtener los 35 reforzadores disponibles o bien, luego de 30 minutos transcurridos. El entrenamiento continuó hasta que los sujetos fueron capaces de conseguir 35 reforzadores en 5 minutos o menos durante tres días consecutivos.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos. 16 sujetos al grupo SAL, 16 sujetos al Grupo NIC 16 sujetos al grupo COC y 10 sujetos al grupo NIC-COC. Para el Grupo SAL, NIC, COC y el Grupo NIC-COC en la fase de adquisición el programa fue aumentando su complejidad bajo el siguiente protocolo: tres días en RF1 TO20 (tiempo muerto 20s.); tres días RF3 TO20; y tres días RF5 TO20. Luego, el tiempo muerto fue aumentando cada sesión progresivamente en múltiplos de 20 hasta llegar a 120, quedando en RF5 TO120. Hasta este punto, si la ejecución de un sujeto en alguna de las sesiones disminuía de manera considerable, el sujeto repetía la sesión al siguiente día hasta cumplir con todas las sesiones del protocolo (excepto el grupo SAL). Posteriormente se siguió con el mismo programa de reforzamiento por 20 días adicionales para todos los grupos; sólo los datos de los últimos 10 días de auto-administración se tomaron para el análisis estadístico (Ver diseño de la investigación en tabla1).

La dosis para el grupo SAL fue solución salina estéril al 0.9%, para el grupo NIC fue nicotina 0.04mg/kg/inyección, para el grupo COC fue clorhidrato de cocaína 1mg/kg/inyección;

mientras que para el grupo NIC-COC fue de clorhidrato de cocaína 1mg/kg/inyección en la fase de adquisición y la mezcla nicotina+cocaína ([0.04mg/kg + 1 mg/Kg]/inyección) en los últimos 10 días de auto-administración..

TABLA 1

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN				
	Adquisición			Experimental
	RF1–5 TO 20	RF 5TO 20–120	RF5 TO120	RF5 TO120
Grupo SAL	S.S.	S.S.	S.S.	S.S.
Grupo NIC	Nic	Nic	Nic	Nic
Grupo COC	Coc	Coc	Coc	Coc
Grupo NIC-COC	Coc	Coc	Coc	Nic+Coc

Tabla 1. Distribución de las drogas en auto-administración para los grupos a través de las diferentes fases de la investigación. S.S.= solución salina 0.9%; Nic= nicotina 0.04 mg/kg; Coc= cocaína 1mg/kg; Nic+Coc= nicotina 0.04mg/kg + cocaína 1mg/kg.

Sesiones de auto-administración: Un día previo al inicio de las sesiones de auto-administración y siempre que algún sujeto mostró tasas de respuestas notablemente bajas se verificó el estado del implante intravenoso haciendo pasar a través de éste 0.1 ml de pentobarbital sódico (3.15 g/100 ml) disuelto en solución salina heparinizada. En los sujetos que presentaron ataxia durante los primeros 5 segundos posteriores a la administración de la solución de pentobarbital se infirió la funcionalidad del implante; mientras que los sujetos en los que la ataxia se hacía evidente posterior a varios minutos fueron reimplantados en la vena yugular restante.

Las sesiones de auto-administración se llevaron a cabo 5 días a la semana y comenzaron aproximadamente a las 10:00 Hrs. Los sujetos de los cuatro grupos fueron expuestos a un programa RF1 TO20 (y en sesiones posteriores siguieron la progresión

previamente descrita) en el cual la presión de la palanca tuvo como consecuencia la presentación de un pellet de comida en el comedero y una inyección intravenosa a través del implante de la droga o solución salina que correspondiera según su grupo; las inyecciones tuvieron una duración de 1400 ó 1500 ms. Al inicio de la sesión se le aplicó una inyección no contingente de droga a todos los sujetos dentro de la cámara experimental; posteriormente, la luz principal de la cámara y la luz general del cubículo fueron encendidas, la luz verde (izquierda) también se encendió, indicando la disponibilidad del reforzador. Una vez que el sujeto emitía las respuestas requeridas por el programa se entregaba el reforzador, la luz amarilla (central) se encendía durante un segundo, se apagaba la verde y se encendía la luz roja (derecha) durante el tempo programado para el TO. Durante éste intervalo las presiones a la palanca no tuvieron consecuencias programadas, sin embargo, fueron registradas por el software que controlaba al equipo. Cumplido el Tiempo Muerto, la luz verde se encendía de nuevo y las presiones a la palanca de nuevo eran reforzadas. La entrega de ambos reforzadores de manera simultánea (comida y droga) sólo ocurrió en la primera sesión de auto-administración; en las sesiones posteriores (fase de adquisición y fase experimental) sólo se conservó funcionando la bomba de las soluciones. Las sesiones concluían al transcurrir dos horas o bien, cuando el sujeto lograba conseguir las 35 inyecciones disponibles. Terminada la sesión, los catéteres de los sujetos fueron llenados con solución de heparina o gentamicina según correspondiera y se regresaron a su jaula en el bioterio, donde tuvieron alimento controlado.

6.5. Análisis de Datos.

Los conteos de las inyecciones administradas, las presiones a la palanca en activo, así como el número de presiones a la palanca durante el tiempo muerto (errores) durante la fase experimental se compararon entre los cuatro grupos con ANOVA de una vía usando como factor el tratamiento o grupo (SAL, NIC, COC, NIC-COC), seguido de la prueba *post hoc* Tukey para determinar la fuente de significancia. El nivel de significancia estadística considerado fue de $P < 0.05$. Los datos son presentados como media \pm S.E.M.

7.0. RESULTADOS

Los animales del grupo SAL no mostraron un aumento en el número de presiones a la palanca y en las infusiones a lo largo de las distintas fases del experimento; en cambio, los animales de los grupos COC, NIC y COC+NIC desde la etapa de adquisición en el programa de reforzamiento RF1 mostraron un aumento gradual en el número de presiones a la palanca retráctil a medida que el programa de reforzamiento aumentó en complejidad (RF1 - RF3 - RF5) (Figura 5).

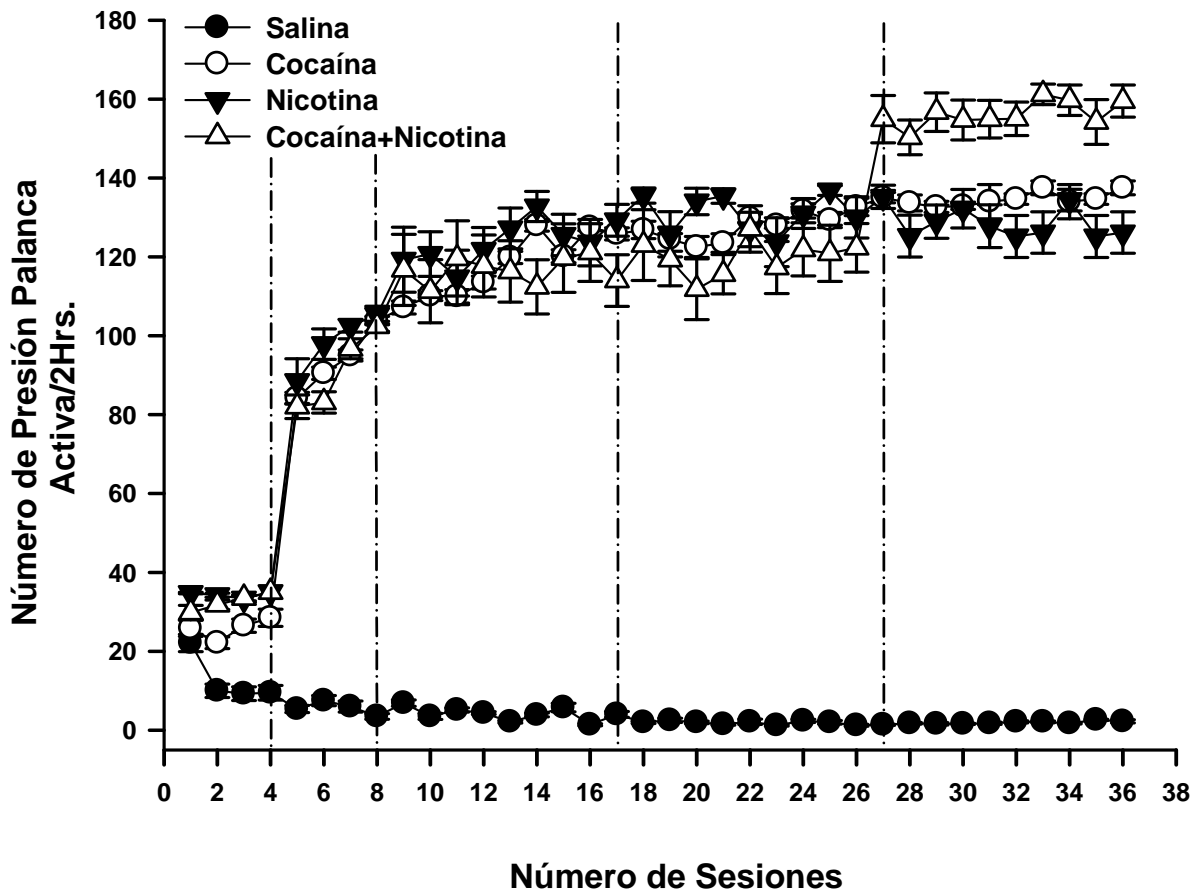


Figura 5. Respuestas en la palanca durante el periodo activo para los cuatro grupos. Las líneas verticales discontinuas dividen al número de sesiones en distintos periodos de izquierda a derecha: los cuatro primeros corresponden a la adquisición (RF1 TO20, RF3 TO20, RF5 TO20-120, RF5 TO120); y el último (RF5 TO120) a la fase experimental.

El ANOVA de una vía encontró diferencias significativas entre los tratamientos ($F_{[3,544]}=2934.42$ $p>0.001$). La prueba Tukey reveló diferencias significativas entre el número de respuestas operantes mostradas en la fase experimental por el grupo COC, NIC y COC+NIC con respecto a los grupos SAL (Grupo COC vs. Salina 134.33 ± 0.55 Vs. 1.84 ± 0.07 ; Grupo NIC vs. Salina 129.46 ± 1.20 Vs. 1.84 ± 0.07 Grupo COC+NIC vs. Salina 156.11 ± 1.16 Vs. 1.84 ± 0.07 ; Tukey test $p<0.008$). De manera interesante, la prueba *post hoc* reveló diferencias significativas (Tukey test $p<0.008$) entre el número de presiones a la palanca mostrados por el grupo COC+NIC con respecto al grupo COC y NIC (156.11 ± 1.16 Vs. 134.33 ± 0.55 ; 156.11 ± 1.16 Vs. 129.46 ± 1.20). Adicionalmente, está prueba encontró diferencias significativas (Tukey test NS $p<0.04$) en el número de presiones a la palanca entre el grupo COC con respecto al grupo NIC (134.33 ± 0.55 Vs. 129.46 ± 1.20) (Figura 6).

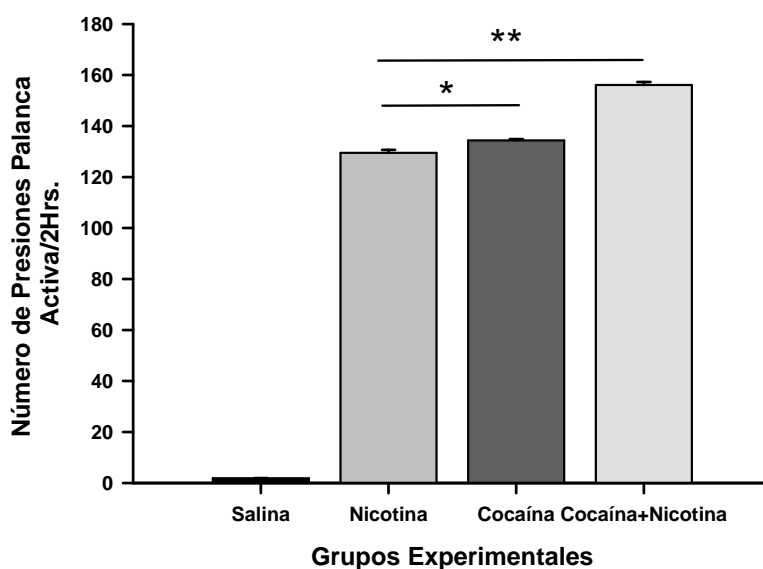


Figura 6. Presiones a la palanca en el periodo activo por los cuatro grupos durante la fase experimental.

El ANOVA de una vía reveló diferencias significativas (Grupos- $F_{[3,526]}=2616.87$ $p>0.001$) entre los grupos en la fase experimental. La prueba de Tukey encontró diferencias significativas en el número de infusiones entre los grupos COC, NIC y COC+NIC con respecto al número de infusiones mostrado por el grupo SAL (26.87 ± 0.11 Vs. 1.84 ± 0.07 ; 25.88 ± 0.24 Vs. 1.84 ± 0.07 ; 31.22 ± 0.23 Vs. 1.84 ± 0.07 ; Tukey test $p<0.008$). Interesantemente, la prueba *post hoc* encontró diferencias significativas (Tukey test $p<0.008$) entre el número de infusiones

mostradas por el grupo COC+NIC con respecto a los grupos COC y NIC (31.22 ± 0.23 Vs. 26.87 ± 0.11 ; 31.22 ± 0.23 Vs. 25.88 ± 0.24) (Figura 7).

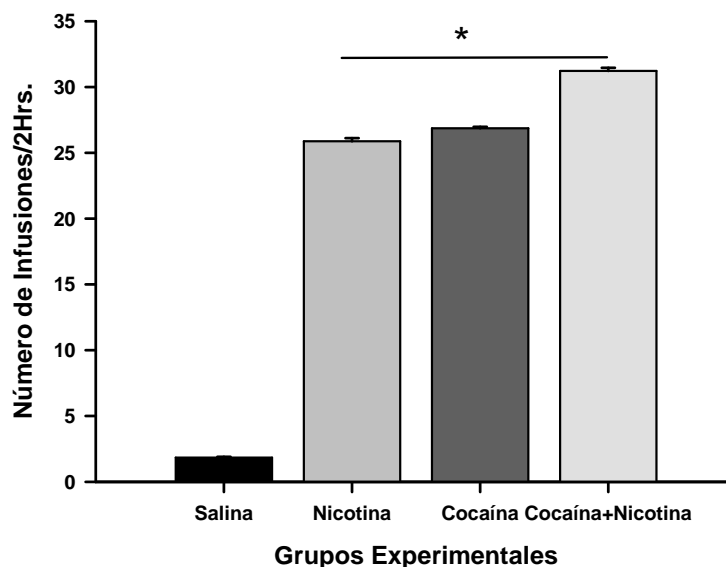


Figura 7. Infusiones por los cuatro grupos durante la fase experimental.

El ANOVA de una vía reveló diferencias significativas (Grupos- $F_{[3,526]} = 221.60$ $p > 0.001$) entre los grupos experimentales. La prueba *post hoc* Tukey encontró diferencias significativas en el número de errores entre los grupos COC, NIC y COC+NIC con respecto a los mostrados por el grupo SAL (133.40 ± 2.72 Vs. 1.33 ± 0.09 ; 129.36 ± 2.09 Vs. 1.33 ± 0.09 ; 216.55 ± 2.81 Vs. 1.33 ± 0.09 ; Tukey test $p < 0.008$). Adicionalmente, la prueba Tukey reveló diferencias significativas (Tukey test $p < 0.008$) entre el número de presiones a la palanca inactiva mostradas por el grupo COC+NIC con respecto a los grupos COC y NIC (216.55 ± 2.81 Vs. 133.40 ± 2.72 ; 216.55 ± 2.81 Vs. 129.36 ± 2.09) (Figura 8).

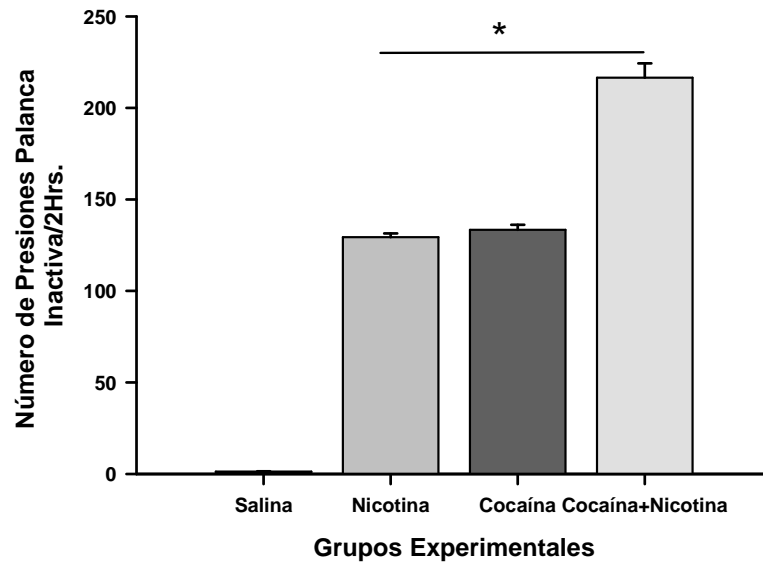


Figura 8. Errores por los cuatro grupos durante la fase experimental

Por otra parte, al analizar el patrón de consumo (auto-administración) de los sujetos de cada uno de los grupos; los sujetos del grupo COC en la fase basal mostraron un desarrollo gradual del consumo de la droga mostrando sus niveles máximos aproximadamente entre los 80-90 minutos después del inicio de la sesión de auto-administración de cocaína. En cambio los sujetos que se auto-administraban nicotina mostraron un aumento inmediato en el consumo de la droga (presión a la palanca activa), observándose los niveles máximos entre los 5-20 minutos posteriores al inicio de la sesión de auto-administración de la nicotina. Los animales del grupo COC+NIC, mostraron durante la etapa de adquisición basal, en la cual consumían cocaína, un patrón de consumo similar al observado en los sujetos del grupo cocaína, estando sus niveles máximos entre los 75-90 minutos de la sesión de auto-administración. En cambio, cuando se administró la mezcla cocaína-nicotina se observó un cambio inmediato en el patrón de consumo, ahora encontrándose los niveles máximos de consumo entre los 20-35 minutos. Lo cual sugiere que la mezcla COC+NIC induce un aumento en el reforzamiento capaz de producir que el sujeto cambie su patrón de consumo buscando mayor reforzamiento en el menor tiempo posible (Figura 9).

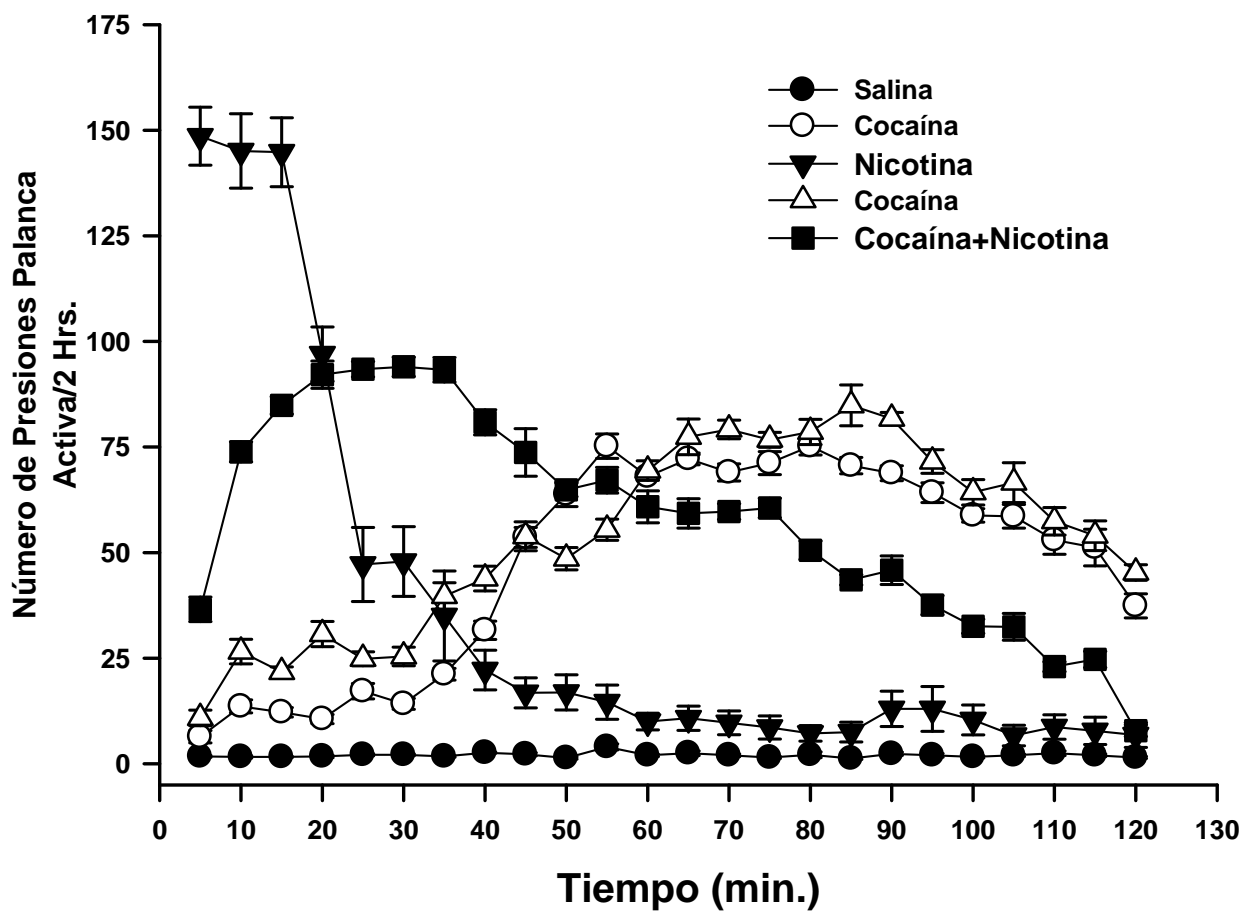


Figura 9. Promedio de presiones a la palanca activa durante las sesiones de auto-administración; los valores corresponden a bins de 5 minutos. Los círculos sólidos, los triángulos sólidos, los triángulos abiertos y los cuadros sólidos representan las presiones a la palanca de los grupos SAL, NIC, COC y NIC+COC respectivamente durante la fase experimental. Los círculos abiertos representan las presiones a la palanca del grupo NIC+COC durante la fase de adquisición, en la cual se administró cocaína. Las barras de error que no se aprecian se encuentran contenidas dentro de la misma figura.

8.0. DISCUSIÓN.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto reforzante de la mezcla nicotina-cocaína en el modelo de auto-administración en la rata. Se encontró que la mezcla de nicotina y cocaína es más reforzante que cada una de las drogas por sí sola. El grupo NIC+COC se administró más infusiones (figura 7) y tuvo más respuestas a la palanca en los periodos activo (figura 6) e inactivo (figura 8) comparado con los grupos SAL, NIC y COC. Estos hallazgos son congruentes con los obtenidos en estudios clínicos y en modelos animales.

Los animales de los grupos NIC, COC y NIC+COC, mostraron cambios en el número de respuestas (figura 5), errores y número de inyecciones conforme las sesiones transcurrían y los requerimientos del programa de reforzamiento aumentaban. Estos cambios reflejan la transición entre el uso y la adicción a una sustancia, característicos de la cocaína y la nicotina, y el desarrollo y consolidación de alteraciones conductuales, neuroquímicas y estructurales en el sistema nervioso. Ambas drogas, como se aprecia en la figura, son capaces de inducir patrones de búsqueda y consumo compulsivo.

Como se mencionó en apartados anteriores uno de los programas de reforzamiento más utilizados para evaluar la eficacia reforzante de una droga es el de razón progresiva (Richardson, et al., 1995); y este puede tener ciertas ventajas respecto al de razón fija al ser más sensible a factores motivacionales y a la propiedades reforzantes de una droga (Brady et al., 1987). Sin embargo, en el presente estudio se empleó un programa de razón fija debido a que permite cuantificar más fácilmente el número de infusiones administradas, pues al tener un requerimiento relativamente bajo para cada reforzador no se invierte tiempo excesivo en respuestas muy altas; adicionalmente, un programa de razón fija se hace sensible a factores motivacionales al ser más complejo que uno FR1 (Brady et al., 1987; Sanchis-Segura et al., 2006). En el presente estudio se empleó un FR5. Por otra parte, si bien es cierto que hay casos en los que un decremento en el break point para una droga corresponde un aumento en

la ejecución en programas de razón fija, estos son resultados de estudios en los que se han coadministrado fármacos antagonistas con drogas de abuso (v.g. Roberts, Loh & Vickers 1989; Hubner & Moreton, 1991; Bourland & French, 1995; McGregor & Roberts, 1995), es decir, se observan los efectos de decrementar la potencia de una de las drogas. En el presente trabajo se espera (como lo sugieren los estudios de la sección "Mezcla nicotina-cocaína") que los efectos de ambas drogas mezcladas se incrementen. Un estudio que evaluó la auto-administración de diferentes dosis de cocaína encontró que las curvas dosis-respuesta bajo un programa de razón progresiva o fija eran muy similares, es decir, conforme el break point aumentaba, los sujetos también mostraban tasas de respuesta más altas. (Griffiths, Bradford & Brady, 1979). Resultados similares fueron obtenidos en un estudio que evaluó la conducta de auto-administración de cocaína y nomifensina en monos rhesus bajo programas de razón fija y progresiva, en el cual se encontró que bajo ambos programas se alcanzaban las máximas tasas de respuesta en la misma dosis de cada droga, lo cual sugiere que los programas de razón fija pueden brindar información sobre los efectos reforzantes de las drogas similar aquella obtenida con programas de razón progresiva (Winger & Woods, 1984).

Congruente con estudios anteriores en los que se usó un programa de razón fija y tiempo muerto similares a los del presente, la nicotina (Corrigall et al., 1994; Corrigall et al., 2001; Patterson et al., 2003) funcionó como un reforzador positivo; contrario a lo reportado por Freeman et al. (2009). Se sabe que la administración de nicotina tanto en animales como en humanos es sensible a distintos factores como la velocidad de administración (Panlilio et al., 1998; Woolverton et al., 2004; Roberts et al., 2007), los estímulos asociados a la administración de la droga (luces, o incluso el ruido de la bomba de las drogas) (para una revisión véase Chaudhri et. al, 2005), así como las dosis y los programas de reforzamiento utilizados (Henningfield et al., 1983); de hecho existen diferencias entre algunos estudios acerca de las condiciones óptimas para la auto-administración de nicotina en animales de laboratorio (Le Foll, Wertheim & Goldberg, 2007). Las condiciones experimentales usadas en

el presente estudio demostraron ser efectivas sosteniendo la auto-administración de nicotina en ratas.

Consistente con las hipótesis planteadas, las conductas de búsqueda y consumo de la droga al igual que los errores del grupo NIC+COC aumentaron respecto a los otros grupos cuando la droga administrada fue la mezcla. Estos resultados son congruentes con aquellos que demuestran que la exposición a la nicotina puede mejorar las propiedades reforzantes de la cocaína elevando su break point para la cocaína (Bechtholt et al., 2002). En el presente estudio, por la naturaleza del diseño experimental, no se sabe si la administración de la mezcla en la fase de adquisición acortaría la duración de ésta al hacer más pronunciada su pendiente; sin embargo, por el rápido aumento en las presiones a la palanca y por el gran número de respuestas no reforzadas (errores), se esperaría que la adquisición y la transición entre las diferentes etapas de los programas de reforzamiento fueran más sólidas y cortas comparadas con la de los sujetos que consumen cada una de las drogas de manera individual.

En un estudio reciente (Mello & Newman, 2011), se entrenó a primates para administrarse cocaína o nicotina, se encontró que dicha administración es dependiente de la dosis y que se ajusta a una curva en forma de “U” invertida. Sin embargo, el agregar nicotina a la cocaína desplazó la curva dosis-respuesta hacia la izquierda, disminuyendo su ED50. Estos resultados sugieren que la nicotina puede aumentar la potencia farmacológica de la cocaína, y además, son congruentes con el experimento de Freeman et al., (2009) que encontró el mismo efecto sobre la ED50 de los sujetos que se auto-administraban la mezcla.

Como ya se ha mencionado en los antecedentes, la activación de las vías dopaminérgicas, especialmente las que proyectan desde el VTA hacia el NAcc son esenciales en el reforzamiento positivo, así lo han demostrado estudios con microdiálisis (Martel et al., 1996; Wenkstern et al, 1993) y lo han confirmado para drogas de abuso como la cocaína (Childs et al., 2006; Woolverton et al., 2007) y la nicotina (Henningfield et al., 1983a; Cox et al.,

1984). Estudios que evaluaron la concentración de DA extracelular en el NAcc han demostrado que la liberación de DA es mayor cuando se administran de manera simultánea nicotina y cocaína que cuando se hace de manera individual (Zernig et al, 1999; Sziraki et al., 1999; Gerasimov et al., 2000) lo cual explicaría por qué la mezcla es más reforzante que la administración de cada droga pues produce una mayor actividad dopaminérgica. Congruente con esto, en el presente estudio los grupos NIC y COC tuvieron una menor cantidad de inyecciones administradas y presiones a la palanca que el grupo NIC+COC; y éste a su vez, tuvo un incremento mayor de las mismas variables respecto a su fase basal. Una posible explicación de dicho aumento en la actividad dopaminérgica (y como consecuencia sus efectos reforzantes) es la propuesta por Gerasimov et al. (2000) en la cual la cocaína aumenta las concentraciones de DA en el NAcc; sin embargo, también puede inducir efectos inhibitorios al actuar sobre los autorreceptores somatodendríticos, lo cual resultaría en un efecto inhibitorio de la liberación de DA, en este caso, la nicotina al excitar a las proyecciones dopaminérgicas del VTA contrarrestaría estos efectos inhibitorios. Por otra parte, cuando la nicotina es administrada, activa a los nAChRs del VTA (Brazell et al. 1990) que a su vez estimulan la liberación de neurotransmisores excitatorios (Markou, 2008) que activan la vía mesolímbica, esto resulta en un aumento en la actividad dopaminérgica en el NAcc, sin embargo, no se sabe hasta qué punto la función fisiológica del DAT contrarreste esta liberación de dopamina al transportarla de nuevo al interior de las células nerviosas. Una posibilidad es que la cocaína al bloquear el DAT permita que la liberación de DA por parte de la nicotina sea completa, sin la interferencia del DAT; en otras palabras la cocaína dejaría ver el efecto “real” de la nicotina.

Ambas drogas nicotina y cocaína, aunque mediante mecanismos distintos, son capaces de aumentar la actividad dopaminérgica en el NAcc; de ahí su efecto reforzante. La activación de los receptores dopaminérgicos D1-like y D2-like por acción de la dopamina ha sido implicada en el reforzamiento. La inyección del antagonista D1 SCH-23390 y D2 eticloprida en la región shell del NAcc disminuye la auto-administración de cocaína (Bari et al., 2005); de igual manera la administración de SCH-23390 y haloperidol disminuyen la auto-administración

de nicotina en el VTA (David, et al., 2006) y bloquean la disminución de los umbrales de auto-estimulación intracraneal (Ivanová et al., 1997), respectivamente. Estos datos sugieren que sus propiedades reforzantes están moduladas por los receptores D1 y D2. Teniendo en cuenta que en última instancia ambas drogas estimulan indirectamente a estos receptores en el NAcc, su administración conjunta resultaría en un sinergismo en la liberación de dopamina y posterior ocupación de los receptores dopaminérgicos. Esta hipótesis es coherente con la otra planteada párrafos antes, respecto al bloqueo del DAT por la cocaína y la liberación de DA por acción de la nicotina en el VTA.

La actividad del núcleo accumbens y el VTA es regulada por aferencias excitatorias glutamatérgicas que podrían explicar los resultados obtenidos. Se sabe que tratamientos crónicos con cocaína disminuyen los niveles de glutamato en NAcc, y que los niveles de este neurotransmisor son especialmente altos en animales sensibilizados (Pierce et al., 1996; Miguens, et al., 2007). Por otra parte, ratones sin el gen que codifica para el receptor mGluR5 fallan al adquirir la conducta de auto administración a la cocaína. (Chiamulera et al., 2001). La inyección del antagonista mGluR5 MPEP atenúa los efectos reforzantes de la cocaína en ratas (McGeehan et al., 2003) y la nicotina en ratas y ratones (Patterson et al., 2003). Además la administración de los antagonistas NMDA AP7 y APV bloquean el desarrollo de preferencia de lugar para nicotina (Laviolette et al., 2003) y la auto-administración de cocaína (Pulvirenti et al., 1992), respectivamente. Estos datos sugieren que los efectos reforzantes de ambas drogas están modulados por glutamato. La nicotina estimula a los nAChRs presinápticos de aferencias glutamatérgicas en el VTA que a su vez estimula a las células dopaminérgicas que proyectan al NAcc, adicionalmente la administración simultánea de cocaína incrementaría esta actividad dopaminérgica a través de la activación indirecta de los mGluR5 y los NMDA en el NAcc, lo cual es consistente con los hallazgos en estudios de microdiálisis en este núcleo cerebral (Zernig et al., 1997; Sziraki et al., 1999; Gerasimov et al., 2000) y las aportaciones del modelo conductual de este estudio.

Miguens et al. (2007) encontraron que la exposición por 20 días de cocaína disminuía los niveles de Glutamato en el accumbens durante los periodos de abstinencia y que la administración de cocaína los restablecía, es decir, la auto-administración de cocaína puede estar dirigida a regular la actividad glutamatérgica (y como consecuencia la dopaminérgica) en el NAcc. En el presente trabajo el grupo NIC+COC tuvo una exposición prolongada a cocaína antes de administrarse la mezcla, basados en el estudio antes mencionado podríamos esperar que las alteraciones en los niveles de glutamato ya presentes en estos sujetos alteraran su posterior consumo de la mezcla nicotina-cocaína; debido a los niveles bajos de Glutamato, la acción excitatoria de ambas drogas sería menor. Para investigar dicha posibilidad sería necesario adquirir la conducta de auto-administración con la mezcla nicotina-cocaína desde el inicio en estudios posteriores. Por otra parte, si bien es cierto que la integridad del sistema glutamatérgico en el NAcc es esencial para los efectos reforzantes de ambas drogas, no queda claro en qué grado la participación de este sistema en el NAcc explica el aumento de la concentración extracelular de dopamina y los efectos reforzantes al administrarse nicotina y cocaína juntas. Estudios empleando antagonistas glutamatérgicos en los modelos de auto-administración y microdiálisis en el NAcc serían útiles investigando tal cuestión.

Una de las aferencias moduladoras de la actividad del VTA más importantes proviene del PPTg y LDTg. La lesión así como la inyección directa de agonistas gabaérgicos y colinérgicos (Corrigall et al., 2000; 2002) en estos núcleos modulan las propiedades reforzantes de la nicotina. La inyección del antagonista glutamatérgico CNQX atenuó la conducta de búsqueda de la cocaína inducida por un priming (Heath et al., 2009); sin embargo, no está claro si estos núcleos son esenciales para el efecto reforzante de la cocaína, se sabe que sí puede modularlos, por ejemplo, la administración de agonistas opioides y muscarínicos intra PPTg disminuye la auto-administración de cocaína (Corrigall et al., 2002), quizá mediante mecanismos gabaérgicos a nivel del VTA que inhiben a las proyecciones dopaminérgicas; en el mismo estudio se encontró que la lesión del PPTg con TTX tuvo los mismos efectos atenuantes. Sin embargo, el papel de este núcleo permanece poco claro como estructura

imprescindible para los efectos reforzantes de la cocaína ya que Parker et al., (1995) encontraron que la lesión en dicho núcleo no tenía efectos en un modelo de preferencia de lugar. Cabe mencionar en este punto que las lesiones en el PPTg de los estudios de Corrigall, et al. (2002) y Parker et al. (1995) no se reportaron hechas intencionalmente como selectivas entre la parte posterior, anterior o la totalidad del PPTg; se sabe que la parte anterior y posterior del PPTg al igual que el LDTg inervan de manera diferencial a la sustancia nigra y VTA, siendo el LDTg y la zona posterior del PPTg quienes proyectan al VTA y la parte anterior del PPTg hacia la sustancia nigra (Oakman et al., 1995; Maskos, 2007). De hecho en otro estudio se encontró que el consumo de nicotina es alterado preferentemente por lesiones en la parte posterior del PPTg comparado con las hechas en la zona anterior (Alderson, Latimer & Winn, 2006). Por otra parte, no se sabe hasta qué área se distribuyeron las neurotoxinas empleadas; el estudio de Corrigall et al. (2002) reporta que en histología se observó que las cánulas fueron implantados en la región del PPTg que es rica en proyecciones colinérgicas, mientras que en el de Parker et al. (1995) solo se reporta que 5 de los 7 animales de grupo experimental tenían lesiones en el PPTg completo. Estas diferencias y lagunas metodológicas pueden explicar en parte la diferencia de los resultados obtenidos y ahondan la incertidumbre acerca del papel del PPTg en los efectos reforzantes de la cocaína. Sin embargo, la administración simultánea de nicotina podría interactuar con los efectos de la cocaína a través de este núcleo. La conducta de auto-administración de nicotina es atenuada por la administración intra PPTg del antagonista nicotínico DH β E (Lança et al., 2000; Corrigall et al., 2001), por lo que la activación de estos receptores colinérgicos nicotínicos puede excitar a su vez a las células dopaminérgicas del VTA mediante mecanismos colinérgicos y glutamatérgicos (Forster & Blaha, 2003); por otra parte, la activación colinérgica del PPTg/LDTg regula el cambio en la forma de disparo de las neuronas dopaminérgicas del VTA de un ritmo tónico a uno de ráfaga que resulta en un mejoramiento de la transmisión dopaminérgica del estriado (Maskos, 2008; Wonnakott, 2008). Entonces, la administración de cocaína bloquearía a los transportadores de dopamina en el accumbens y además la nicotina, al activar las proyecciones colinérgicas desde el PPTg/LDTg, produciría un aumento en la

actividad colinérgica y glutamatérgica en el VTA, que a su vez provocaría que las neuronas dopaminérgicas dispararan a una tasa mayor y liberaran DA en el accumbens, resultando en una mayor cantidad de dopamina liberada y con certeza un mayor reforzamiento, lo cual de ser correcto sería otra posible forma de explicar a nivel neuroquímico los resultados obtenidos en este estudio. Semba et al. (1992) describieron proyecciones desde la PFC hacia el LDTg, las cuales según hallazgos de Heath et al., (2009) pueden jugar un papel importante en la búsqueda de la droga inducida por un priming de cocaína o la inyección de un agonista D1-like directamente sobre la PFC. Sin embargo, no se sabe si la activación de las vías excitatorias que van del NAcc hacia la PFC puedan influir en las proyecciones que a su vez van hacia el LDTg.

Cabe señalar que, aunque las posibles formas de interacción antes descritas entre ambas drogas implican a diversos sistemas de neurotransmisión y circuitos neurales, ninguna de ellas es excluyente de las otras; por el contrario la acción en conjunto de todos estos mecanismos podría explicar de mejor manera el aumento de las conductas de búsqueda y consumo inducidas por la co-administración de nicotina y cocaína. Por otra parte, tampoco se pueden ignorar otros sistemas de regulación y circuitos mediante los que pudieran interactuar; o bien otras explicaciones alternativas que den cuenta de los datos observados, por ejemplo, no se sabe qué pase a nivel periférico en el proceso de metabolización de las drogas y aunque no existe dato razonable alguno que lo sugiera, cabe la posibilidad de que, al igual que en la administración simultánea de cocaína y alcohol, una nueva molécula pueda generarse a partir de los metabolitos de ambas drogas, o bien entre un metabolito activo y una molécula de droga, el cual sea capaz de activar otros sistemas a nivel central.

Una cuestión interesante es la manera en la que la administración de la droga cambió la forma de consumo de los sujetos. En la figura 5 se aprecia que el aumento en las presiones a la palanca (e inyecciones) del grupo NIC+COC no fue gradual hasta alcanzar un consumo estable, sino más bien el cambio apareció desde la primera sesión y se mantuvo relativamente

estable durante las 9 sesiones restantes; mientras que para los errores, el cambio fue muy drástico casi duplicando los valores desde la primera sesión (datos no mostrados). Una posible explicación a esta respuesta de los sujetos proviene de las diferencias metodológicas entre el presente estudio y otros similares realizados con anterioridad como se explica a continuación.

Bechtholt et al. (2002), encontraron que el pretratamiento con nicotina vía subcutánea (0.6mg/kg s.c.) incrementa el consumo de cocaína en sesiones posteriores de auto-administración y que además parece mejorar sus propiedades reforzantes, pues aumenta el break point; estos efectos se hicieron presentes solo hasta el octavo día; similar a estos datos Horger, et al., (1992) encontró que el pretratamiento por nueve días con nicotina facilitaba la adquisición de la auto-administración de nicotina desde el tercer día. Por otra parte, Kouri, et al. (2001) encontraron que el pretratamiento con parches transdérmicos de nicotina no modificó los reportes subjetivos de placer en una única sesión de auto-administración intranasal de cocaína. En estos tres estudios se usaron vías de administración lentas para la nicotina. Sin embargo, en el estudio de Nemeth-Coslett (1986) se encontró que la administración de cocaína intravenosa aumentaba el número de cigarros fumados en la hora inmediata siguiente, ambas vías de administración usadas (intravenosa e inhalada) son de acción muy rápida. Estos datos tomados junto con los de Schusler et al. (1979) y Vansickel et al. (2007), en los que la administración de d-anfetamina y metilfenidato vía oral mejoró las propiedades reforzantes de cigarros, sugieren que un pretratamiento con nicotina por una vía de administración de efecto lento es capaz de aumentar las propiedades reforzantes de la cocaína sólo si dicho pretratamiento es crónico, mientras que la administración de la nicotina por vías de acción rápidas es capaz de lograr este efecto desde la primera administración aún cuando la cocaína o bloqueador de la recaptura de dopamina se administre vía oral. Estas observaciones son congruentes con las hechas por Samaha y Robinson (2005), quienes proponen que las drogas administradas por vías rápidas o a tasas altas tienen mayor potencial adictivo debido a que involucran de manera más remarcada la activación de circuitos mesolímbicos y corticales implicados en el refuerzo y son mejores para desarrollar

sensibilización motora que aquellas administradas por vías de acción lenta o a tasas bajas. Por ejemplo, el fumar cocaína en forma de crack o pasta de coca o inyectada vía intravenosa es más reforzante e induce un consumo más compulsivo que ingerirla o aspirarla por la nariz.

Otra posible explicación es la basada en los hallazgos de Reid et al. (1998; 1999). En estos estudios encontraron que la administración de nicotina puede aumentar el craving a la cocaína inducidos por pistas asociadas al consumo; mientras que la administración de mecamilamina reduce este fenómeno. Siendo así, la administración conjunta de ambas drogas aparte de ser más reforzante induciría una apetencia más remarcada por la cocaína desde la primera sesión. Este hecho explicaría también el aumento en el número de errores. Sin embargo, resultaría contradictorio con los reportes clínicos (Wiseman et al., 1996; 1998) de sujetos que refieren utilizar el cigarro para aliviar el craving a la cocaína entre administración y administración.

Una tercera posible explicación más parsimoniosa y que también incluiría el cambio en el patrón de consumo dentro de la sesión (Figura 12) es el hecho de que la mezcla nicotina-cocaína refuerza de manera más eficaz las conductas dirigidas a la obtención de la droga, de manera que la motivación para emitir una respuesta que tenga como consecuencia la administración de la droga también es mayor; así que la “estrategia” para obtener este reforzador es cambiada a una que le permita obtener más inyecciones lo más pronto posible. Esto explicaría el rápido aumento en las respuestas operantes reforzadas y no reforzadas en la fase experimental del grupo NIC-COC así como la gran cantidad de inyecciones obtenidas en los primeros periodos de la sesión, comparados con los del grupo COC.

Sin embargo, al observar la figura 12, podemos apreciar que aunque el agregar nicotina a la cocaína desplazó hacia los primeros minutos de la sesión las respuestas del grupo NIC-COC, éstas siguen siendo menos numerosas y cualitativamente distintas a aquellas del grupo NIC. El grupo NIC ejecutó la mayoría de sus respuestas durante la primera media hora de la

sesión, mientras que en el resto de la sesión se aprecia un decremento muy marcado. Una hipótesis acerca de este fenómeno es que durante el intervalo entre sesiones de auto-administración (24 horas aproximadamente) los sujetos de este grupo hayan experimentado síndrome de abstinencia y craving; así, cuando el sujeto era reintroducido en la caja de condicionamiento operante, sus respuestas estaban motivadas por escapar del estado aversivo de la abstinencia y reactivar el estado reforzante producido por la nicotina. Una vez desaparecido el síndrome de abstinencia, la motivación por seguir consumiendo nicotina decrementaba como lo sugiere la gráfica en la segunda mitad de la sesión de auto-administración. Por otra parte, este efecto también se vería parcialmente reflejado en el grupo NIC-COC, el cual también tiene un mayor número de respuestas durante la primera hora de la sesión de auto-administración comparado con el grupo COC.

Sin embargo, este tipo particular de consumo puede también acarrear problemas más serios que los ya inherentes al uso de una droga. Es decir, se sabe poco de los potenciales adictivos de las mezclas, de la neuro toxicidad y de otros problemas psiquiátricos que pudieran estar relacionados al consumo. Uno de los más preocupantes es la cardiotoxicidad, que se sabe, sus efectos son muy comunes en usuarios de tabaco o cocaína. Un modelo experimental en perros ha encontrado que de hecho, los efectos nocivos de la administración de la nicotina y la cocaína vía intravenosa se potencian cuando se administran dentro de un intervalo temporal muy corto; exacerbando el aumento en la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la restricción de sangre oxigenada por contracción de las arterias coronarias y la velocidad con la que se eleva la tensión arterial (Mehta, Jain & Billie, 2001). Otro riesgo latente es el de sobredosis. A la fecha no se sabe como se comporte la mezcla nicotina-cocaína en un uso a largo plazo; la tolerancia para la cocaína es principalmente para sus efectos subjetivos y poco marcada, mientras que para la nicotina se puede llegar a fumar un par de cajetillas al día; si pensamos en la nicotina como la sustancia que incrementa los efectos de la cocaína, probablemente su consumo junto con cocaína también genere tolerancia para este efecto

potenciador, de tal manera que el sujeto puede llegar a consumir grandes cantidades de ambas drogas incrementando el riesgo de sobredosis letales.

Finalmente, el uso de mezclas también supondría nuevos retos en el tratamiento de usuarios de estas sustancias, el desarrollo de tratamientos dirigidos a la mantención de los periodos de abstinencia, los trastornos psiquiátricos asociados como la depresión, y en el manejo y rehabilitación del deterioro personal y social del sujeto. Por otra parte, respecto a los pacientes que se decida tratar con metilfenidato, también sería conveniente evaluar los posibles efectos secundarios si es fumador o un potencial fumador, ya que la medicación con este fármaco podría resultar perjudicial al aumentar el consumo de tabaco.

9.0. REFERENCIAS

- Alderson, H., Latimer, M. & Winn, P. (2006). Intravenous self-administration of nicotine is altered by lesions of the posterior, but not the anterior, pedunculopontine tegmental nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 23: 2169–2175.
- Alexander, S. (2009). Glutamate. En Squire L. (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*, (pp. 885–894). Oxford: Academic Press.
- Ambre, J., Belknap, S., Nelson, J., Ruo, T., Shin, S. & Atkinson, A. (1988). Acute tolerance to cocaine in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 44(1): 1–8.
- American Psychiatric Association, (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Ed.* Texto revisado. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Mendez-Gonzalez, M. & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, 3: 24–30.
- Baler, R. & Volkow, N. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, 12(12): 559–566.
- Bari, A. & Pierce, R. (2005). D1-like and D2 dopamine receptor antagonists administered into the shell subregion of the rat nucleus accumbens decrease cocaine, but not food, reinforcement. *Neuroscience*, 135: 959–968.
- Barret, A., Miller, J., Dohrmann, J. & Caine, B. (2004). Effects of dopamine indirect agonists and selective D1-like and D2-like antagonists on cocaine self-administration and food maintained responding in rats. *Neuropharmacology*, 47: 256–273.
- Bassareo, V. & Di Chiara, G. (1999). Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*, 89(3): 637–641.
- Bechtholt, A. & Mark, G. (2002). Enhancement of cocaine-seeking behavior by repeated nicotine exposure in rats. *Psychopharmacology*, 162: 178–185.

- Benoit-Marand, M., Borrelli, E. & Gonon, F. (2001). Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: time course and functional characteristics in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 21(23): 9134–9141.
- Besson, M., David, V., Suarez, S., Cormier, A., Cazala, P., Changeux, J. & Granon, S. (2006). Genetic dissociation of two behaviors associated with nicotine addiction: β 2-containing nicotinic receptors are involved in nicotine reinforcement but not in withdrawal syndrome. *Psychopharmacology*, 187: 189–199.
- Bourland, J. & French, E. (1995). Effects of remoxipride, an atypical antipsychotic, on cocaine self-administration in the rat using fixed- and progressive-ratio schedules of reinforcement. *Drug and Alcohol Dependence*, 40: 111–114.
- Brady, J., Griffiths, R., Hienz, R., Ator, N., Lukas, S. & Lamb, R. (1987). Assessing drugs for abuse liability and dependence potential in laboratory primates. En Bozarth, M. (Ed.), *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs* (pp. 45–85). New York: Springer-Verlag.
- Brady, K., Bback, S. & Coffey, S. (2004). Substance abuse and Posttarmatic stress disorder. *Current Directions in Psychological Science*, 13(5): 206–209.
- Brazell, M., Mithcell, S., Joseph, M. & Gray, J. (1990). Acute administration of nicotine increases the in vivo ectracellular levels of dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and ascorbic acid preferentially in the nucleus accumbens of the rat: comparison with caudate-putamen. *Neuropharmacology*, 29(12): 1177–1185.
- Brouwer, K., Case, P., Ramos, R., Magis-Rodríguez, C., Bucardo, J., Patterson, T. & Strathdee, S. (2006). Trends in production, trafficking and consumption of Methamphetamine and cocaine in Mexico. *Substance Use & Misuse*, 41: 707–727.
- Caballero, L. (2005). *Adicción a Cocaína: Neurobiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la Conducta*. (8 ed.) México: Pearson.
- Catania, A. (1979). *Learning*. Englewood Cliff, NJ: Prentice-Hall.

- Chiaudhuri, N., Caggiula, A., Donny, E., Palmatier, M., Liu, X. & Sved, A. (2005). Complex interactions between nicotine and nonpharmacological stimuli reveal multiple roles for nicotine in reinforcement. *Psychopharmacology*, 184: 353–366.
- Chiamulera, C., Epping-Jordan, M., Zocchi, A., Marcon, C., Cottiny, C., Tacconi, S., Corsi, M., Orzi, F. & Conquet, F. (2001). Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience*, 4: 873–874.
- Childs, E., Shoiab, M. & Stolerman, I. (2006). Cocaine self-administration in rats with histories of cocaine exposure and discrimination. *Psychopharmacology*, 186: 168–176.
- Collins, R., Ellickson, P. & Bell, R. (1999). Simultaneous polydrug use among teens: prevalence and predictors. *Journal of Substance Abuse*, 10(3): 233–253.
- Corrigall, W., Coen, K. & Adamson, L. (1994). Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the Ventral Tegmental Area. *Brain Research*, 653: 278–284.
- Corrigall, W. & Coen, K. (2001). Gaba mechanisms in the pedunculo pontino tegmental nucleus influence particular aspects of nicotine self administration in the rat. *Psychopharmacology*. 158: 190–197.
- Corrigall, W., Coen, K., Zhang, J. & Adamson, K. (2002). Pharmacological manipulations of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat reduce self administration of both nicotine and cocaine. *Psychopharmacology*, 160: 198–205.
- Cox, B., Goldstein, A. & Nelson W. (1984). Nicotine self-administration in rats. *British Journal of Pharmacology*. 83: 49–55.
- Darke, S. & Hall, W. (1995). Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 39: 231–235.
- David, V., Beson, M., Changeux, J-P., Granon, S. & Cazala, P. (2006). reinforcing effects of nicotine microinjections into the ventral tegmental area of mice: dependence on cholinergic nicotinic and dopaminergic D1 receptors. *Neuropharmacology*, 50: 1030–1040.

- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M. & Rimer, Z. (2010). Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 34: 295–342.
- Elsworth, J. & Roth, R. (2009). Dopamine. En Squire Larry, (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*, (pp. 539–548). Oxford: Academic Press.
- Exley, R. & Cragg, S. (2008). Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, 153: 283–297.
- Exley, R., Maubourget, N., David, V., Eddine, R., Evrard, A., Pons, S., Marti, F., Threlfell, S., Cazala, P., McIntosh, M., Changeux, JP., Maskos, U., Cragg, S. & Faure, P. (2011). Distinct contributions of nicotinic acetylcholine receptor subunit $\alpha 4$ and $\alpha 6$ to the reinforcing effects of nicotine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(18): 7577–7582.
- Feldman, R., Meyer, J. & Quenzer, L. (1996). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Freeman, K. & Woolverton, W. (2009). Self-administration of cocaine and nicotine mixtures by rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*, 207(1): 1–12.
- Ford, J., Gelernter, J., DeVoe, J., Zhang, W., Weiss, R., Brady, K., Farrer, L. & Kranzler, H. (2009). Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 99: 193–203.
- Forster, G. & Blaha, C. (2003). Pedunculopontine tegmental stimulation evokes striatal dopamine efflux by activation of acetylcholine and glutamate receptors in the midbrain and pons of the rat. *European Journal of Neuroscience*, 17: 751–762.
- Gerasimov, M., Franceschi, M., Volkow, N., Rice, O., Schiffer, W. & Dewey, S. (2000). Synergistic interactions between nicotine and cocaine or methylphenidate depend on the dose of dopamine transporter inhibitor. *Synapse*, 38: 432–437.

- Ghasemzadeh, M., Nelson, L., Lu, X-Y. & Kalivas, P. (1999). Neuroadaptations in ionotropic and metabotropic glutamate receptor mRNA produced by cocaine treatment. *Journal of Neurochemistry*, 72: 157–165.
- Gold, M. (1993). Cocaine. En *Drugs of Abuse: a Comprehensive series for Clinicians*. Vol. 3. New York: Plenum Medical Book.
- Goldberg, S., Spealman, R., Risner, M. & Henningfield, J. (1983). Control of behavior by intravenous nicotine in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 19: 1011–1020.
- Griffiths, R., Bradford, L. & Brady, J. (1979). Progressive ratio and fixed schedules of cocaine-maintained responding in baboons. *Psychopharmacology*, 65: 125–136.
- Heath, S., Famous, K. & Pierce, R. (2009). The limbic circuitry underlying cocaine seeking encompasses de PPT/LDT. *European Journal of Neuroscience*, 30: 1358–1369.
- Henningfield, J. & Goldberg, S. (1983a). Control of behavior by intravenous nicotine injections in human subjects. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 19: 1021–1022.
- Henningfield, J. & Goldberg, S. (1983b). Nicotine as a reinforcer in human subjects and laboratory animals. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 19: 989–992.
- Herrero, J., Domingo-Salvany, A., Torrens, M., Brugal, T., Fuente, L., Ballesta, R., Barrio, G., Bravo, J., Lacasa, D., Fernández, F., González-Saiz, F., Royuela, L., Vallejo, F., Pulido, J., Sánchez, F. & Silva, T. (2007). Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*, 103: 284–293.
- Hien, D., Cohen, L. & Campbell, A. (2005). Is traumatic stress a vulnerability factor for women with substance use disorders? *Clinical Psychology Review*, 25: 813–823.
- Higgins, S., Budney, A., Hughes, J., Bickel, W., Lynn, M. & Mortensen, A. (1994). Influence of cocaine use on cigarette smoking. *The Journal of the American Medical Association*, 272(22): 1724.

- Horger, B., Giles, M. & Schenk, S. (1992). Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology*, 107: 271–276.
- Howell, L. & Kimmel, H. (2008). Monoamine transporters and psychostimulant addiction. *Biochemical Pharmacology*, 78: 196–217.
- Hubner, C. & Moreton, E. (1991). Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology*, 105: 151–156.
- Ivanova, S. & Greenshaw, A. (1997). Nicotine-induced decreases in vta electrical self-stimulation thresholds: blockade by haloperidol and mecamylamine but not scopolamine or ondansetron. *Psychopharmacology*, 134: 187–192.
- Ives, R. & Ghelani, P. (2006). Polydrug use (The use of Drugs in combination): a brief review. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 13(3): 225–232.
- Janhunen, S. & Ahthee, L. (2007). Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31: 287–314.
- Jaworsky, J., Vicentic, A., Hunter, R., Kimmel, H. & Kuhar, M. (2003). Cart peptides are modulators of mesolimbic dopamine and psychostimulants. *Life Sciences*, 73: 741–747.
- Jaworsky, J. & Jones, D. (2006). The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants. *Peptides*, 27: 1993–2004.
- John, U., Meyer, C., Rumpf, HJ. & Hapke, U. (2004). Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity – a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug and alcohol Dependence*, 76: 287–295.
- Kalivas, P. (2007). Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *The American Journal on Addictions*, 16: 71–78.
- Kalivas, P., Volkow, N. & Seamans, J. (2005). Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 45: 647–650.

- Kaufman, E. (1977). Polydrug abuse or multidrug misuse: It's here to stay. *British Journal of Addiction*, 72: 339–347.
- Keiflin, R., Isingrini, E. & Cador M. (2008). Cocaine-induced reinstatement in rats: evidence for a critical role of cocaine stimulus properties. *Psychopharmacology*, 197: 649–660.
- Koob, G. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13: 177–184.
- Koob, G. (2005). The neurocircuitry of addiction: implications for treatment. *Clinical Neuroscience Research*, 5: 89–101.
- Koob, G. (2009). Addiction: neurobiological mechanisms. En Squire L. (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*, (pp. 75–81). Oxford: Academic Press.
- Koob, G., Caine, S., Roberts, A. & Parsons, L. (2007). Drug self-administration and microdialysis in rodents. En Crawley, J. (Ed.), *Short Course I: What's Wrong With my Mouse? Strategies for Rodent Behavior Phenotyping* (pp. 35–51). Washington D.C: Society for Neuroscience.
- Koob, G. & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2): 97–129.
- Koob, G. & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of addiction*. San Diego, California: Academic Press.
- Koob, G., Markou, M., Weiss, F. & Schulteis, G. (1993). Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Seminars in the Neurosciences*, 5: 351–358.
- Kouri, E., Stull, M. & Lukas, S. (2001). Nicotine alters some of cocaine's subjective effects in the absence of physiological or pharmacokinetic changes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69: 209 – 217.
- Lança, A., Adamson, K., Coen, K., Chow, B. & Corrigall, W. (2000). The pedunculo-pontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat: a correlative neuroanatomical and behavioral study. *Neuroscience*, 96(4): 735–742.

- Laviolette, S. & Kooy, D. (2003). The motivational valence of nicotine in the rat ventral tegmental area is switched from rewarding to aversive following blockade of the $\alpha 7$ -subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor. *Psychopharmacology*, 166: 306–313.
- Le Foll, B., Wertheim, C., Goldberg, S. (2007). High reinforcing efficacy of nicotine in non human primates. *PLoS ONE*, 2(2): e230.
- Leonard, S., Adler, LE., Benhammou, K., Berger, R., Breese, CR., Drebing, C., Gault, J., Lee, MJ., Logel, J., Olincy, A., Ross, RG., Stevens, K., Sullivan, B., Vianzon, R., Virnich, DE., Waldo, M., Walton, K. & Freedman, R. (2001). Smoking and mental illness. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 70: 561–570.
- Leri, F., Bruneau, J. & Stewart, J. (2003). Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*, 98(1): 7–22.
- LeSage, M., Burroughs, D., Dufek, M., Keyler, D. & Pentel, P. (2004). Reinstatement of nicotine self-administration in rats by presentation of nicotine-paired stimuli, but not nicotine priming. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 79: 507–513.
- Levin, E., Petro A., Rezvani, A., Pollard, N., Christopher, C., Strauss, M., Avery, J., Nicholson, J. & Rose, J. (2008). Nicotinic $\alpha 7$ - or $\beta 2$ -containing receptor knock out : effects on radial-arm maze learning and long-term nicotine consumption in mice. *Behavioral Brain Research*, 196: 207–203.
- Lizasoain, I., Moro, M. & Lorenzo, P. (2002). Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones*, 14(1): 57–64.
- Mackay, J. & Eriksen, M. (2002). *The tobacco atlas*. Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/
- McDermott, M., Tull, M., Gratz, K., Daughters, S. & Lejuez C. (2009). The Role of Anxiety sensitivity and difficulties in emotion regulation in posttraumatic stress disorder among crack/cocaine dependent patients in residential substance abuse treatment. *Journal of Anxiety Disorders*, 23: 591–599.

- Mansvelder, H., De Rover, M., McGehee, D. & Brussaard, A. (2003). Cholinergic modulation of dopaminergic areas: upstream and downstream targets of nicotine addiction, *European Journal of Pharmacology*, 480: 117–123.
- Markou, A. (2008). Neurobiology of nicotine addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363: 3159–3168.
- Martel, P. & Fantino, M. (1996). Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: a microdialysis study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55(2): 297–302.
- Maskos, U. (2008). The cholinergic mesopontine tegmentum is a relatively neglected nicotinic mastermodulator of the dopaminergic system: relevance to drugs of abuse and pathology. *British journal of Pharmacology*, 153: S438–S445.
- McGeehan, A & Olive, F. (2003). The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs. *Synapse*, 47: 240–242.
- McGregor, A. & Roberts, D. (1995). Effect of medial prefrontal cortex injections of SCH 23390 on intravenous cocaine self-administration under both a fixed and progressive ratio schedule of reinforcement. *Behavior Brain Research*, 67: 75–80.
- Mello, N. & Newman, J. (2011) Discriminative and reinforcing stimulus effects of nicotine, cocaine, and cocaine + nicotine combinations in rhesus monkeys. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(3): 203–214.
- Merlo, E., Pagliusi, S., Tessari, M., Talbot-Ayer, M., Huijsduijnen, R. & Chiamulera, C. (1997). Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 275(5296): 83–86.
- Mehta, M., Jain, A. & Billie, M. (2001). Combined effects of cocaine and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. *Clinical Cardiology*, 24: 620–626.
- Miguens, M., Del Olmo, N., Higuera-Matas, A., Torres, I., Garcia-Lecumberri, C. & Ambrosio, E. (2007). Glutamate and aspartate levels in the nucleus accumbens during cocaine self-administration and extinction: a time course microdialysis study. *Psychopharmacology*, 196: 303–313.

- Montoya-Aguilar, V. (2001). *Esbozo Histórico de las drogas en el siglo XX: Hoja de coca, cocaína y fármacos*. Tesina Inédita de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.
- Mucha, R., Van Der Kooy, D., O'Shaughnessy, M. & Bucenieks, P. (1981). Drug reinforcement studied by the use of place preference conditioning in rat. *Brain Research*, 243: 91–105.
- Nader, M., Daunais, J., Moore, T., Nader, S., Moore, R., Smith, H., Friedman, D. & Porrino, L. (2002). Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: Initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology*, 27(1): 35–46.
- Nakajima, S. (1989). Subtypes of dopamine receptors involved in the mechanisms of reinforcement. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13: 123–128.
- Nemeth-Coslett, R., Henningfield, J., Katz, J. & Goldberg, S. (1986). Effect of cocaine on rate of cigarette smoking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25(1): 303.
- Nestler, E. (2005a). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11): 1445–1449.
- Nestler, E. (2005b). The Neurobiology of cocaine addiction. *Science & Practice Perspectives*, 3(1): 4–10.
- Nutt, D. & Lingford-Hughes, A. (2008). Addiction: the clinical interface. *British Journal of Pharmacology*, 154: 397–405.
- Oakman, S., Faris, P., Kerr, P., Cozzari, C. & Hartman, B. (1995). Distribution of pontomesencephalic cholinergic neurons projecting to substantia nigra differs significantly from those projecting to ventral tegmental area. *Journal of neuroscience*, 15(9): 5859–5869.
- Olive, M., Koenig, H., Nannini, M. & Hodge, C. (2001). Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 21(23): RC184.

- Ortiz A, Martínez R. & Meza D. (2010). *Grupo Interinstitucional para el desarrollo del Sistema de Reporte de Información en Drogas. Resultados de la Aplicación de la Cédula: "Informe Individual sobre Consumo de Drogas". Tendencias en el área metropolitana No. 48, Junio de 2010.* México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- Panagis, G., Kastellakis, A., Spyraiki, C. & Nomikos, G.(2000). Effects of methyllicaconitine (MLA), an $\alpha 7$ nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology*, 149: 388–396.
- Panlilio, L., Goldberg, S., Gilman, J., Jufer, R., Cone, E. & Schindler, C. (1998). Effects of delivery rate and non-contingent infusion of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 137: 253–258.
- Parker, J. & Van Der Kooy, D. (1995). Tegmental pedunculopontine nucleus lesions do not block cocaine reward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52(1): 77–83.
- Parker, S., Fu, Y., McAllen, K., Luo, J., McIntosh, M., Lindstorm, J. & Sharp, B. (2004). Up-regulation of brain nicotinic acetylcholine receptors in the rat during long-term self-administration of nicotine: disproportionate increase of the $\alpha 6$ subunit. *Molecular Pharmacology*, 65: 611–622.
- Patterson, N., Semenova, S., Gasparini, F. & Markou, A. (2003). The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology*, 167: 257–264.
- Phillips, A., Broekkamp, C. & Fibiger, H. (1983). Strategies for studying the neurochemical substrates of drug reinforcement in rodents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7: 585–590.
- Pierce, R., Bell, K., Duffy, P. & Kalivas, P. (1996). Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *The Journal of Neuroscience*, 16(4): 1550–1560.
- Pontieri, F., Tanda, G. & Di Chiara, G. (1995). Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(26): 12304–12308.

- Pulvirenti, L., Maldonado-Lopez, R. & Koob, G. (1992). NMDA receptors in the nucleus accumbens modulate intravenous cocaine but not heroin self-administration in the rat. *Brain Research*, 594: 327–330.
- Quik, M., Perez, X. & Grady, S. (2011). Role of $\alpha 6$ nicotinic receptors in CNS dopaminergic function: relevance to addiction and neurological disorders. *Biochemical Pharmacology*, 82: 873–882.
- Quintero, G. (2009). Controlled release: a cultural analysis of collegiate polydrug use. *Journal of Psychoactive drugs*, 41(1): 39–47.
- Redolar, D. (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.
- Reid, M., Mickalian, J., Delucchi, K., Hall, S. & Berger, P. (1998). An acute dose of nicotine enhances cue-induced cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 49: 95–104.
- Reid, M., Mickalian, J., Delucchi, K. & Berger, P. (1999). A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 20: 297–307.
- Richardson, N. & Roberts, D. (1995). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66: 1–11.
- Roberts, D., Loh, E. & Gary, V. (1989). Self administration of cocaine on a progressive ratio schedule in rats: dose-response relationship and effect of haloperidol pretreatment. *Psychopharmacology*, 97: 535–538.
- Roberts, D., Morgan, D. & Liu, Y. (2007). How to make a rat addicted to cocaine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(8): 1614–1624.
- Robinson, T. & Berridge, K. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18: 247–291.

- Rojas, E., Fleiz, C., Villatoro, J., Gutiérrez, M & Medina-Mora, M. (2009). Tendencias del consumo de drogas de 1985 a 2005 en tres ciudades de la zona norte de México: Ciudad Juárez, Monterrey y Tijuana. *Salud Mental*, 32: 13–19.
- Roll, J., Higgins, S., Budney, A., Bickel, W. & Badger, G. (1995). A comparison of cocaine-dependent cigarette smokers and non-smokers on demographic, drug use and other characteristics. *Drug and Alcohol Dependence*, 40: 195–201.
- Rump, A., Theilson, M. & Klaus, W. (1994). The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. *Forensic Science International*, 71: 103–115.
- Salas, R., Pieri, F. & De Biasi, M. (2004). Decreased signs of nicotine withdrawal in mice null for the $\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptor subunit. *The journal of Neuroscience*, 24(45): 10035-10039.
- Samaha, A. & Robinson, T. (2005). Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(2): 82–87.
- Sanchis-Segura, C. & Spanagel, R. (2006). Behavioral assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: and overview. *Addiction Biology*, 11: 2–38.
- Schusler, C., Lucchesi, B. & Emley, G. (1979). The effects of d-amphetamine, meprobamate and lobeline on the cigarette smoking behavior of normal human subjects. *NIDA Research Monograph Series*, 23: 91–99.
- Secretaría de Salud. (2009). *Encuesta Nacional de Adicciones 2008*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. http://www.insp.mx/images/stories/INSP/EncNacAdi/Docs/ENA08_nacional.pdf
- Semba, K & Fibiger, H. (1992). Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *The Journal of Comparative Neurology*, 323: 387–410.
- Solomon, R. (1980). The opponent-process theory of acquired motivation: The costs of pleasure and the benefits of pain. *American Psychologist*, 35(8): 691–712.

- Skinner, B. (1938/1975). *La conducta de los organismos: Un análisis experimental*. Barcelona: Fontanella
- Slade, J. (1999). Nicotine. en McCrady, B. & Epstein, E. (Ed.), *Addictions a Comprehensive Guidebook* (pp. 163–170). New York: Oxford University Press.
- Spanagel, R. (2004). Drug addiction/dependence. *Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology*, 316–320.
- Sziraki, I., Sershen, H., Benuck, M., Hashim, A. & Lajtha, A. (1999). Differences in receptor system participation between nicotine- and cocaine-induced dopamine overflow in nucleus accumbens. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877: 800–802.
- Tapia-Conyer, R., Kuri, P., Cravioto, P., Cortés, M. & Galván, F. (2003). Informe del Sistema de vigilancia epidemiológica de las adicciones (SISVEA) México 2002. En SSA, *Observatorio Mexicano en Tabaco, Alcohol y otras Drogas 2003*, (pp. 10–31). México: Consejo Nacional Contra las Adicciones.
- Torregrossa, M., Quinn, J. & Taylor, J. (2008). Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. *Biological Psychiatry*, 63: 253–255.
- Tzschentke T. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, 56: 613–672.
- UNODC (2010). *World Drug Report 2010*. New York, NY: United Nations Office on Drugs and Crime. http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf
- Uriarte, V. (2005). *Psicofarmacología*. Mexico: Ed. Trillas.
- Ushijima, I., Carino, M. & Horita, A. (1995). Involvement of D1 and D2 dopamine systems in the behavioral effects of cocaine in rats. *Pharmacology Biochemistry and behavior*, 54(4): 737–741.
- Vanderschuren, L. & Everitt, B. (2005). Behavioral and neural mechanisms of compulsive drug seeking. *European Journal of Pharmacology*, 526: 77–88.

- Vansickel, A., Stoops, W., Glaser, P. & Rush, C. (2007). A pharmacological analysis of stimulant-induced increases in smoking. *Psychopharmacology*, 193: 305–313.
- Vieyra-Reyes, P. (2008). Estudio del efecto antidepresivo y adictivo de la nicotina. Tesis de Doctorado en Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang G. (2003). Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Seminars in Nuclear Medicine*, 33: 114–128.
- Wang, H. & Sun, X. (2004). Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Research Reviews*, 48: 420–437.
- Wanibuchi, F. & Usuda, S. (1990). Synergistic effects between D-1 and D-2 dopamine antagonists on catalepsy in rats. *Psychopharmacology*, 102: 339–342.
- Wasserman, D., Havassy, B. & Boles, S. (1997). Traumatic events and post-traumatic stress disorder in cocaine users entering private treatment. *Drug and Alcohol dependence*, 46: 1–8.
- Watkins, S., Koob, G. & Markou, A. (2002). Neural Mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine and Tobacco Research*, 2: 19–37.
- Wenkstern, D., Pfaus, J. & Fibiger, H. (1996). Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during first exposure to sexually receptive female rats. *Brain Research*, 618: 41–46.
- WHO. (2004). *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. Geneva: World Health Organization.
http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf
- WHO. (2009). *Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009*. Geneva: World Health Organization, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918_eng_full.pdf

- WHO. (2011) *Global status report on alcohol and health*. Geneva: World Health Organization.
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf
- Winger, G. & Woods, J. (1984). Comparison of fixed-ratio and progressive-ratio schedules of maintenance of stimulant drug-reinforced responding. *Drug and Alcohol Dependence*, 15: 123–130.
- Wise, R. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51: 13–22.
- Wiseman, E. & McMillan, D. (1996). Combined use of cocaine with alcohol or cigarettes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 22(4): 577–587.
- Wiseman, E. & McMillan, D. (1998). Rationale for cigarette smoking and for mentholation preference in cocaine- and Nicotine-dependent outpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 39(6): 358–353.
- Wonnacott, S. (2008). Gates and filters: unveiling the physiological roles of nicotinic acetylcholine receptors in dopaminergic transmission. *British Journal of Pharmacology*, 153: S2–S4.
- Woolverton, W. & Wang, Z. (2004). Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 486: 251–257.
- Woolverton, W., Wang, Z., Vasterling, T., Carroll, F. & Tallarinda, R. (2007). Self-administration of drug mixtures by monkeys: combining drugs with comparable mechanisms of action. *Psychopharmacology*, 196: 575–582.
- Zernig, G., O’Laughlin, I. & Fibiger, H. (1997). Nicotine and heroin augment cocaine-induced dopamine overflow in nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 337: 1–10.