



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
PSICOLOGÍA DE LA SALUD



ESTUDIO DEL ESTADO DE ÁNIMO Y SUEÑO  
DE FUMADORES CRÓNICOS  
EN ABSTINENCIA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
DOCTORA EN PSICOLOGÍA  
PRESENTA:

ANA BEATRIZ MORENO COUTIÑO

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

DIRECTOR DE TESIS: DR. RENÉ DRUCKER-COLÍN

COMITÉ: DRA. MARÍA ASUNCIÓN CORSI CABRERA  
DRA. AMADA AMPUDIA RUEDA  
DRA. CARMEN SELENE CANSINO ORTIZ  
DRA. MARÍA ELENA TERESA MEDINA-MORA ICAZA  
DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRÍGUEZ  
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2006

752/011



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.

***Para Alfredo y Emilio***

## **Agradecimientos:**

En primer lugar y de manera muy especial al Dr. René Drucker Colín, director de esta tesis, por creer en mí, ayudarme a construir mi camino hacia la investigación, y darme su apoyo en todo momento.

A la Dra. Mari Corsi Cabrera sus consejos, apoyo y cariñosa amistad, a las Doctoras Amada Ampudia Rueda, Carmen Selene Cansino Ortiz, Ma. Elena Medina-Mora Icaza, Martha Lilia Escobar Rodríguez y Matilde Valencia Flores por sus oportunas correcciones a este trabajo.

Al Dr. Reyes Haro, director de la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM.

Al Mtro. Ulises Jiménez y a Lourdes Galicia Polo, por su apoyo en el desarrollo experimental de la tesis.

A la Dra. Silvia Ruiz-Velasco del IIMAS de la UNAM por su apoyo en el análisis estadístico de los datos experimentales.

A mis papás, Beatriz Coutiño y Ernesto Moreno por su ejemplo, amor y guía.

A Alfredo Arnaud por su decidido apoyo y amor.

A Gabriela Moreno, Rosaura Martínez y Carla Zendejas por su apoyo y cariño incondicional.

A Teresa Torres, María Valverde y Elena Espinosa, por su amistad y apoyo que fueron muy importantes para lograr este trabajo.

Y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme la beca para realizar este trabajo de investigación.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
1. TABAQUISMO.....	10
2. DEPRESIÓN.....	12
2.1 DEPRESIÓN Y TABAQUISMO.....	16
3. SUEÑO.....	19
3.1 ALTERACIONES EN EL SUEÑO DE LOS FUMADORES SANOS EN ABSTINENCIA.....	21
3.2 ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON DEPRESIÓN.....	24
4. NICOTINA.....	28
4.1 EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LA NICOTINA.....	32
5. RECEPTORES COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS.....	38
6. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DEL ESTADO DE ÁNIMO Y EL SUEÑO.....	43
MÉTODO.....	51
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
SUJETOS.....	52
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	53
INSTRUMENTOS, MATERIALES Y APARATOS.....	55
PROCEDIMIENTO.....	57
RESULTADOS.....	61
DISCUSIÓN.....	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
TABLA 1.....	104
ANEXO 1.....	105

## RESUMEN

Muy pocos estudios han evaluado el impacto de la abstinencia al tabaco con mediciones objetivas del sueño. El propósito de la presente investigación es el de evaluar los efectos a largo plazo de la abstinencia al tabaco sobre el sueño y los síntomas depresivos. Fueron estudiados un total de quince fumadores crónicos que obtuvieron menos de 9 puntos en la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D). Para obtener los datos basales, los sujetos fueron valorados cuando aún se encontraban fumando de manera crónica. Posteriormente cursaron un tratamiento contra el tabaquismo de cinco semanas, sin terapia de remplazo de nicotina. Tanto sus síntomas depresivos como su arquitectura del sueño fueron evaluados en el 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup>, 4<sup>to</sup>, 6<sup>to</sup>, 9<sup>no</sup> y 12<sup>vo</sup> meses de abstinencia. Se reportan los resultados tanto de los pacientes que concluyeron satisfactoriamente el año de evaluaciones en abstinencia, como los resultados de aquellos pacientes que sólo lograron una abstinencia parcial. En cada evaluación se realizaron estudios polisomnográficos, se evaluó el nivel de depresión con la prueba de HAM-D y se midieron los niveles de cotinina en orina. Los resultados de este estudio indican que la abstinencia a la nicotina reduce la latencia a sueño MOR e incrementa los puntajes de la prueba de Hamilton, sugiriendo la posibilidad de que los fumadores crónicos puedan padecer síntomas depresivos que se mantienen bajo control mediante la nicotina.

## INTRODUCCIÓN

La arquitectura del sueño de los pacientes con depresión severa ha sido ampliamente estudiada, encontrándose una fuerte relación entre la sintomatología depresiva y las alteraciones del sueño. Como resultado de varias investigaciones con este tipo de pacientes, se han reportado incrementos en los despertares nocturnos, en la etapa II del sueño, en el sueño de Movimientos Oculares Rápidos (sueño MOR) y en la latencia al inicio del sueño. En estos pacientes se han registrado también reducciones en el sueño de ondas lentas, en la eficiencia del sueño y en la latencia al primer episodio de sueño MOR (Armitage, Roffwarg, Rush, Calhoun, Purdy, y Giles, 1992; Kupfer y Reynolds, 1992; Armitage, 1995). Algunas de las alteraciones del sueño presentes en los pacientes con depresión persisten durante la remisión de los síntomas, sugiriendo que estos parámetros pueden ser rasgos o marcadores de vulnerabilidad (Modell, Ising, y Holsboer, 2002).

El sueño MOR parece tener una conexión especial con la depresión, la reducción a menos de 60 minutos de la latencia a sueño MOR (LMOR) es el cambio más observado de la depresión endógena en adultos (Gillin y Borbely, 1985; Giles, Roffwarg, Rush, y Guzick, 1990; Kupfer y Reynolds, 1992; Benca, Obermeyer, Thisted y Gillin, 1992), y una LMOR muy corta se ha asociado con una mayor severidad clínica del padecimiento (Kupfer, Ehlers, Frank, Grochocinski, McEachran, y Buhari, 1993). Las investigaciones

en sueño sobre trastornos afectivos se han enfocado en la reducción de la LMOR debido a que es el signo más específico que diferencia a los pacientes con depresión tanto de los pacientes normales como de aquellos con otros trastornos psiquiátricos. Los resultados de un meta-análisis realizado por Benca *et al.*, (*op cit*) muestran que sólo los pacientes con trastornos afectivos tienen una reducción significativa de la LMOR. Ésta incluso ha sido propuesta como un marcador biológico específico para la depresión, sugiriéndose que las mediciones de la LMOR podrían facilitar el adecuado diagnóstico de los trastornos afectivos (Somoza y Mossman, 1989; Giles *et al.*, *op cit*).

Por otro lado, existe una asociación importante entre la depresión y la dependencia al a nicotina. Se ha propuesto que la nicotina reduce la incidencia y la severidad de los síntomas depresivos (Salín- Pascual, de la Fuente, Galicia-Polo, y Drucker-Colín, 1995; Pomerleau 1997; Salín- Pascual y Drucker- Colín, 1998; Lai, Hong, y Tsai, 2001). Los fumadores con una historia de depresión severa tienen menos éxito en sus intentos para dejar de fumar en comparación con aquellos que no padecen dicho trastorno (Glassman, Helzer, y Covey, 1990; Covey, Glassman, y Stetner, 1998), mientras que los pacientes que logran dejar de fumar adquieren mayores posibilidades de mantenerse en abstinencia al ser tratados en el manejo de su estado de ánimo (Hall, Muñoz, y Reus, 1994). Más aun, se ha visto que el dejar de fumar frecuentemente desencadena síntomas depresivos que



pueden ser revertidos con la reintroducción del cigarro (Stage, Glassman, y Covey, 1996).

En cuanto al sueño de los fumadores, Wetter, Fiore, Baker, y Young (1995) reportaron que cuando estos se encuentran en abstinencia sufren alteraciones del sueño, las cuales mejoran con la reintroducción de la nicotina. Los resultados de un estudio posterior realizado por los mismos autores indican que las mediciones objetivas de sueño MOR son sensibles para detectar alteraciones en el sueño producto de la abstinencia al tabaco (Wetter, Carmack, Anderson, Moore, Cinciripini, y Hirshkowitz, 2000).

Se ha comprobado que para contrarrestar los síntomas de la abstinencia a la nicotina algunos antidepresivos como la fluoxetina, la moclobemida, la nortriptilina y el bupropion tienen efectos benéficos (Hitsman, Pingitore, Spring, Mahableshwarkar, Mizes, Segraves, Kristeller, y Xu, W, 1999).

De igual manera se ha reportado que los pacientes con depresión severa, después de recibir un tratamiento con parches de nicotina, mejoran su estado de ánimo y manifiestan un incremento en el sueño MOR sin mostrar alteraciones en otras variables del sueño, sugiriendo que la activación de los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR, por sus siglas en inglés) es importante en la depresión y que los parches de nicotina pueden ser benéficos para su tratamiento (Salín- Pascual *et al.*, 1995; Pomerleau 1997; Salín- Pascual y Drucker- Colín, 1998). Asimismo, los

resultados de varios experimentos realizados con ratas confirman estos resultados (Rose y Corrigan, 1997; Semba, Mataka, Yamada, Nankai, y Toru, 1998; Vázquez- Palacios, Bonilla-Jaime, y Velázquez-Moctezuma, 2004; Vázquez- Palacios, Bonilla-Jaime, y Velázquez-Moctezuma, 2005).

Recientemente se ha propuesto, que los pacientes deprimidos fuman a manera de automedicación contra los síntomas de la depresión (Pomerleau, *op cit*; Salín- Pascual *et al., op cit* ; Salín- Pascual y Drucker- Colín, *op cit*; Mihailescu y Drucker- Colín, 2000a), aliviando dichos síntomas mediante el reforzamiento negativo. Esta posibilidad se respalda con los hallazgos de un estudio en el que se encontró que los fumadores con alta dependencia a la nicotina tienen mayor riesgo de padecer todo un patrón de síntomas de abstinencia al dejar de fumar que aquellos con menor nivel de dependencia (Pomerleau, Marks, y Pomerleau, 2000).

Los efectos terapéuticos de la nicotina sobre el sueño y el estado de ánimo de pacientes con depresión se pueden apreciar en los resultados de un estudio reciente donde se encontró que al aplicarles parches de nicotina transdérmica a estos pacientes, los despertares nocturnos se reducen, y la latencia al sueño MOR, el sueño de ondas lentas y el estado de ánimo mejoran durante su utilización. Estos cambios continúan aun después de haber retirado los parches (Haro y Drucker- Colín, 2004).

A pesar de que las alteraciones del sueño son síntomas constantemente reportados en estudios realizados con fumadores en

abstinencia, se han realizado muy pocos estudios con mediciones objetivas del sueño en esta población (Colrain, Trinder, y Swan, 2004). El objetivo del presente estudio es el de evaluar periódicamente, a lo largo de un año, los cambios polisomnográficos y la sintomatología depresiva de los fumadores crónicos en abstinencia.

## **1. TABAQUISMO**

Hoy en día se sabe que el tabaquismo es una de las principales causas de morbi-mortalidad y deterioro de la calidad de vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2030 el tabaquismo será la principal causa de muerte en el mundo, siendo causa directa o indirecta de cerca de 4 millones de muertes al año en todo el mundo (OMS, 2005). Actualmente en México, según la última Encuesta Nacional de Adicciones, existen 14 millones de fumadores y 9.6 millones de exfumadores (ENA, 2002).

En México, alrededor de 40,000 personas mueren al año por padecimientos vinculados con el tabaquismo. Se ha reportado que de estos, el 70% desea dejar de fumar o lo ha intentado, pero sólo el 15% logra hacerlo de manera permanente antes de los 60 años. El tabaquismo es la principal causa de muertes y enfermedades prevenibles, por lo que se le considera como un problema grave de salud pública. Asimismo, se deben de tomar en cuenta los daños ocasionados a los fumadores pasivos, es decir, aquellas personas que están expuestas involuntariamente al humo del tabaco, tanto

en el hogar, como en el ámbito laboral y diversos lugares públicos (Sansores y Espinosa, 1999).

El hábito de fumar se asocia estrechamente con enfermedades como cáncer de pulmón, boca, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, cervico-uterino, riñón y vesícula. Éste provoca también otras enfermedades del sistema respiratorio, entre las que se encuentran la bronquitis crónica y el enfisema; enfermedades del corazón, tales como la deficiencia coronaria y el infarto, así como enfermedades cardiovasculares, entre ellas el aneurisma, problemas circulatorios e hipertensión; algunas de estas enfermedades producen invalidez, lo que implica un alto costo social y económico. Varios de estos problemas de salud no se hacen evidentes en forma inmediata, por lo que pasan muchos años antes de que el fumador comience a registrar los signos y síntomas de los padecimientos (Sansores y Espinosa, *op cit*).

El tabaco contiene más de 4,000 compuestos químicos, entre los que se encuentran el alquitrán y el monóxido de carbono, los cuales favorecen la adicción y causan diversos trastornos en el organismo (SSA, 2005). Es bien sabido que la nicotina juega un papel importante mediando los efectos farmacológicos, bioquímicos y psicológicos del hábito de fumar tabaco, sin embargo se desconocen los mecanismos específicos de dicha mediación (Picciotto, Caldarone, King, y Zachariou, 2000).

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación positivas entre el fumar y algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos como

depresión, esquizofrenia, Alzheimer, Parkinson y Síndrome de Tourette (Barclay y Kheyfets, 1989; Glassman *et al.*, 1990; Salín Pascual *et al.*, 1995; Pomerleau, Downey, Stelson, y Pomerleau, *et al.*, 1995; Covey, Glassman, y Stetner, *et al.*, 1997; Mihailescu y Drucker-Colín, 2000b; Fakhfakh y Lagrue, 2002; Hiroaki, Suemaru, y Gomita, 2002; Breslau, Novak, y Kessler, 2004). Una hipótesis que explica dicha asociación, es la de que los fumadores se automedican con la nicotina para aliviar síntomas de ansiedad, depresión o psicosis. Los trastornos del estado de ánimo podrían ser primarios y revelarse con la abstinencia (Glass, 1990).

No existen estudios que hayan evaluado los síntomas de la abstinencia a la nicotina en fumadores crónicos durante un periodo largo de tiempo. En este estudio se evaluaron en fumadores crónicos, periódicamente durante un año, los efectos de la abstinencia a la nicotina sobre la arquitectura del sueño y el estado de ánimo.

## **2. DEPRESIÓN**

Se estima que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de baja laboral en los países desarrollados. En este momento es ya la principal causa de invalidez en el mundo, siendo 121 millones de personas las que padecen esta enfermedad. Los trastornos depresivos junto con la esquizofrenia son responsables del 60% de todos los suicidios; únicamente, a la depresión se le asocia con 850,000 suicidios al año en el mundo (OMS, 2005).

Los síntomas más frecuentes de la depresión son la pérdida de interés y de placer para disfrutar las actividades cotidianas (anhedonia); alteraciones neuroendocrinas, en el apetito, en el sueño, y en la psicomotricidad; desánimo; fatiga; anergia; disminución de la libido; quejas somáticas; pobre autoestima; culpas; sensación de derrota e impotencia; trastornos en la concentración mental, en la memoria y en la asociación de ideas; negativismo, y pensamientos recurrentes de muerte y/o enfermedad (Uriarte, 1992).

La OMS estima que entre el 60 y el 80 % de las personas con trastorno depresivo pueden ser tratadas mediante terapia breve y el uso de antidepresivos, sin embargo sólo entre el 25 y el 10% de las personas que padecen este trastorno reciben tratamiento. Los pacientes con depresión presentan niveles de discapacidad por arriba del promedio registrado en pacientes con otras enfermedades crónicas, tales como hipertensión, diabetes, artritis y dolor de espalda (OMS, 2005).

La depresión es una enfermedad crónica recurrente que afecta la vida familiar y reduce la capacidad de adaptación social. Ésta es causa de pérdida de productividad en el trabajo y tiene un gran impacto en los costos de salud, pero a pesar de ser un trastorno médico grave, es curable (SSA, 2005).

Añadido al sufrimiento que padecen los pacientes con depresión, se observa un riesgo mayor de salud general inestable, ya que las funciones inmunológicas son menos efectivas durante la depresión. La depresión y los

sentimientos de desesperanza se han asociado con enfermedades como el cáncer, incluso después de ajustes estadísticos para el hábito de fumar (Greer, 1983). De igual manera Carney, Freedland, Miller, y Jaffe, (2002) hacen referencia a varios estudios que han reportado una asociación entre la depresión y las enfermedades cardíacas.

Según la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2001), en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) se establecen los siguientes criterios para diagnosticar un episodio depresivo mayor (depresión unipolar) :

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe de ser un estado de ánimo depresivo, pérdida de interés o de la capacidad para el placer. No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica, las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1.Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día.

2.Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.

3.Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día.

4.Insomnio o hipersomnia casi cada día.

5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.

6. Fatiga o pérdida de energía cada día.

7. Sentimiento de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día.

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin o con un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto (depresión y manía).

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Los criterios anteriores se determinan según lo indica el propio sujeto, o por la observación de otros. El trastorno se puede clasificar como leve, moderado o grave.



Caraveo, Colmenares, y Saldivar, (1999) encontraron que la prevalencia de los trastornos depresivos, incluyendo los episodios depresivos y la distimia, durante la vida de la población adulta de 18 a 65 años en la ciudad de México es del 12%. Estos autores corroboraron un alto riesgo de recurrencia, ya que 59% de las personas que padecieron episodios depresivos, reportó más de uno. La edad promedio, en la que se inicia este tipo de trastornos, se ubicó en la segunda mitad de la tercera década de la vida, mientras que la distimia se inicia en promedio a los 31 años. Ambos tipos de trastornos los padecen dos mujeres por cada hombre. La frecuencia de las discapacidades relacionadas con los trastornos es semejante en ambos géneros, sin embargo son las mujeres las que más buscan ayuda. Estos investigadores encontraron también que sólo un poco más de la quinta parte, de todas las personas afectadas con trastornos depresivos, acuden a médicos y profesionales de la salud mental en busca de ayuda. Cabe destacar, que 86% de los episodios depresivos presentaron un síndrome somático que favoreció la búsqueda de dicha ayuda.

## **2.1 Depresión y Tabaquismo**

Glassman *et al.*, (1990) encontraron una historia de tabaquismo entre las personas que han padecido depresión severa. Posteriormente, Breslau, Kilbey, y Andreski, (1993) reportaron tanto una asociación entre la dependencia a la nicotina y la depresión severa, como el que los fumadores

con una historia de depresión severa tienen mayor riesgo de padecer una dependencia más fuerte hacia la nicotina. El desarrollo de la adicción a la nicotina no se relacionó con el sexo, la raza, la escolaridad, el historial de padecimientos de trastornos de ansiedad y el uso de otras sustancias tóxicas de los fumadores no se relaciona con el desarrollo de la adicción a la nicotina.

Los resultados obtenidos por Zieske (1998) indican una fuerte relación entre la actividad de fumar y la depresión; encontrando además que la depresión es predictora de la actividad de fumar. En este mismo sentido, en un estudio realizado con mujeres se encontró una correlación positiva entre el grado de dependencia a la nicotina y el desarrollo de síntomas depresivos durante la abstinencia, siendo aquellas mujeres con mayor nivel de depresión las más propensas a recaer en el tabaquismo. En otra investigación realizada también con mujeres fumadoras con una historia de depresión se encontró que estas no responden bien al tratamiento conductual contra el tabaquismo, por lo que los autores señalan la necesidad de encontrar nuevas formas de tratamiento (Hall *et al.*, 1994).

En un estudio realizado con fumadores latinos en Estados Unidos por Escobedo, Kirch, y Anda, (1996) se encontró que la depresión en estos sujetos se asocia con un mayor riesgo de inicio temprano en el tabaquismo.

Considerando los antecedentes de la fuerte relación entre el tabaquismo y la depresión, un grupo de investigadores estudiaron los efectos

de la nicotina transdérmica en el estado de ánimo y el sueño de pacientes con depresión severa, utilizando parches de nicotina y parches placebo, encontrando una mejoría significativa en el estado de ánimo de los pacientes, e incrementos en el sueño de movimientos oculares rápidos (o sueño MOR) y el tiempo de sueño MOR, sin cambios en otras variables del sueño (Salín-Pascual *et al.*, 1995; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998).

Otro grupo de investigadores reportaron que los síntomas depresivos que emergen al dejar de fumar se revierten mediante la reintroducción del cigarro (Stage *et al.*, 1996).

Posteriormente, Lai *et al.*, (2001) encontraron que los pacientes depresivos son más susceptibles a fumar que la población en general, y que la nicotina reduce tanto la incidencia como la severidad de los síntomas depresivos.

Mientras que los fumadores con una historia de depresión tienen menos éxito para lograr la abstinencia (Glassman *et al.*, 1990; Covey, Glassman, y Stetner, 1998), se ha logrado que este tipo de pacientes se mantengan en abstinencia al ser educados en el manejo de su estado de ánimo (Hall *et al.*, 1994).

Los resultados de todos estos estudios indican una fuerte asociación entre la depresión y el tabaquismo, por lo que resulta necesario conocer los efectos de la abstinencia a la nicotina sobre la arquitectura del sueño y el estado de ánimo a largo plazo.

### 3. SUEÑO

La mayor parte de la investigación sobre el sueño se lleva a cabo en laboratorios donde los pacientes pasan la noche conectados a diversos equipos electrónicos que registran los cambios de la actividad cerebral durante el sueño. Estos aparatos son el electroencefalograma (EEG), que registra los patrones de las ondas cerebrales, el electrooculograma (EOG), que mide los movimientos oculares, y el electromiograma (EMG), que mide la tensión muscular o la actividad eléctrica de los músculos.

Los investigadores del sueño distinguen cuatro etapas básicas relacionadas con los patrones característicos de las ondas cerebrales. Al comienzo se observan variaciones rápidas e irregulares (actividad alfa y/o actividad de bajo voltaje con frecuencias mezcladas) características de la vigilia atenta, después éstas se vuelven más lentas y regulares que son las variaciones características de las cuatro fases del sueño: I, II, III y IV. Los patrones EEG de la fase I se caracteriza por una mezcla de frecuencias de voltaje muy bajo o aplanado con predominio de una actividad entre 2 y 7 cps (ciclos por segundo), el patrón de alfa mezclado con bajas frecuencias debe ser inferior al 50% del tiempo (de la duración de una época). La fase II del sueño se caracteriza por la presencia de husos de sueño y de complejos K, así como una pequeña porción de ondas lentas. Las fases III y IV son muy similares, aunque las variaciones son un poco más lentas en la fase IV. La fase III requiere de por lo menos un 20%, pero no más de un 50% de

actividad lenta de 2 cps o menor, con una amplitud de alrededor de 75 microvolts de pico a pico. Puede haber o no husos de sueño. En la fase IV, la cantidad de ondas lentas debe de ser mayor al 50% del tiempo, con o sin husos de sueño (Corsi, 1983).

En 1955, Aserinsky y Kleitman (en Corsi, *op cit*) se percataron de que cuando una persona dormida volvía a lo que ellos pensaron era la etapa I del sueño, se manifestaban movimientos oculares rápidos (MOR), y si bien el sujeto aparentemente sigue durmiendo, el patrón EEG se asemeja más al de la vigilia por el cambio en los patrones de ondas cerebrales, a esto le llamaron sueño MOR para distinguirlo de las otras cuatro etapas básicas, a las que denominaron sueño no MOR (NMOR). En el sueño MOR se ve una mezcla de frecuencias con bajo voltaje y en este periodo las ondas del vertex no son prominentes. Durante el sueño MOR los músculos se relajan hasta el punto de la parálisis, tal como indican los electromiogramas (EMG). A este sueño a veces se le llama "paradójico" (SP) por la similitud de estas ondas cerebrales a las del estado de vigilia, estando el sujeto profundamente dormido, no hay tensión en los músculos y no responde a los estímulos exteriores (Corsi, *op., cit.*).

El registro eléctrico de los movimientos oculares revela que las personas sanas pasan un 25% de la noche (de 11/2 a 2 horas) en sueño MOR. Estos periodos se presentan más o menos cada 90 minutos, separados por etapas de sueño NMOR. El ciclo típico de sueño de un adulto

joven se inicia con un breve periodo del estado I, seguido del II, III y IV. Después de transcurridos unos 90 minutos de sueño NMOR, se inicia el MOR, el tiempo total que permanece una persona en sueño MOR son aproximadamente 90 minutos repartidos en 4 a 6 periodos durante la noche. Conforme la noche avanza, los periodos de MOR son de mayor duración, lo que sucede de manera inversa con el sueño de ondas lentas. La etapa I del sueño constituye entre el 5 y 10% del sueño nocturno total, la etapa II entre el 50 y 60%, y las etapas III y IV del 10 al 20% (Uriarte, 1992). La cantidad de sueño NMOR y el porcentaje de sueño MOR cambia a lo largo de la vida. Armitage y Hoffmann (1997) reportan en adultos sanos los siguientes parámetros de la arquitectura del sueño (% en relación al tiempo total de sueño): etapa 1 del sueño de 5 a 10 minutos (10%), etapa 2 del sueño 50%, etapas 3 y 4 que ocurren mayormente en la primera hora de sueño poco menos del 20%. El primer periodo de sueño MOR ocurre entre los 80 y los 120 minutos después del inicio del sueño y ocupa el 20% , se reportan de tres a cinco periodos de MOR con un promedio de intervalo entre ellos de 90 minutos. Los despertares nocturnos constituyen del 2 al 5%.

### **3.1 Alteraciones en el sueño de los fumadores sanos en abstinencia**

Se han realizado muy pocos estudios de polisomnografía con fumadores sanos en abstinencia, sin embargo Soldatos, Kales, Scharf, Bixler, y Kales

(1980) reportaron un incremento del sueño MOR en estos pacientes. Los fumadores en abstinencia también tienen un mayor número de despertares por la noche, los cuales son de mayor duración en comparación con los de los pacientes no fumadores (Hatsukami, Hughes, Pickens, y Svikis, 1984). Posteriormente, además del incremento de los despertares nocturnos, Prorise, Bonnet, Berry, y Dickel, (1994) registraron en un grupo de fumadores en abstinencia un incremento significativo de los alertamientos, y de los cambios de fase de sueño. Encontraron que estos pacientes reportaban sentirse con una gran necesidad de fumar, más irritables, ansiosos, tensos, y con una fuerte somnolencia diurna. Ésta última, sugieren los investigadores podría deberse tanto a los trastornos del sueño como a la falta de los efectos estimulantes de la nicotina.

Los fumadores con alta dependencia a la nicotina experimentan un síntoma de "interrupción del sueño nocturno por deseo urgente de nicotina", por el cual despiertan una o varias veces durante la noche y tienen que fumar para aliviar el síntoma y poder continuar durmiendo (Rieder, Kunze, Groman, Kiefer, y Shoberberger, 2001).

Las alteraciones respiratorias durante el sueño de los fumadores también han sido valoradas mediante estudios polisomnográficos. En una investigación realizada con adultos sano encontró que el hábito de fumar tabaco se asocia con un decremento en la saturación de oxígeno nocturna de los pacientes fumadores (Casasola, Alvarez-Sala, Marques, Sánchez-

Alarcos, Tashkin, y Espinos, 2002), mientras que en otro estudio realizado con una población joven se encontró una relación dosis- efecto entre el hábito de fumar y el roncar, lo que sugiere según los investigadores que una proporción substancial de los casos de ronquido en los jóvenes son atribuibles al consumo de tabaco (Delasnerie-Laupretre, Patois, Valatz, Kauffmann, y Alperovitch, 1993).

En cuanto a la actividad diurna de los fumadores en abstinencia, un estudio realizado mediante actigrafía, reveló que la abstinencia al tabaco produce disminución de la actividad sin que se registraran cambios significativos en la eficiencia del sueño (Wolter, Hauri, Schroeder, Wisbey, Croghan, Offord, Dale, y Hurt, 1996).

Wetter *et al.* (1995) probaron si la terapia de remplazo de nicotina (TRN) restauraba las alteraciones del sueño que presentan los fumadores sanos en abstinencia. Al aplicarles parches de nicotina a estos pacientes los investigadores registraron un incremento en la eficiencia del sueño y el sueño de ondas lentas, con disminución de la fragmentación del sueño, sin alteraciones en el sueño MOR.

A pesar de que las alteraciones del sueño constituyen un síntoma subjetivo muy frecuentemente referido por los fumadores en abstinencia, muy pocos estudios han utilizado mediciones objetivas de la calidad del sueño (Colrain *et al.*, 2004), por lo que el propósito de este estudio es el de evaluar los cambios polisomnográficos y de la sintomatología depresiva en este tipo



de pacientes durante un año.

### **3.2 Arquitectura del sueño en pacientes con depresión**

Los trastornos del sueño agravan y complican el cuadro depresivo, por lo que debido a su importancia se han realizado estudios destinados a caracterizar el sueño en la depresión y a conocer su relación con el tratamiento antidepresivo. De manera convencional la psiquiatría ha atribuido los despertares tempranos (en la madrugada) a la depresión endógena, severa o psicótica, y a la incapacidad para conciliar el sueño a la depresión exógena o neurótica (Empson, 2002).

Las principales alteraciones del sueño de los pacientes con depresión se encuentran en la distribución, reducción y fragmentación del mismo. Estos pacientes generalmente presentan disminuciones en la latencia sueño MOR y en el sueño de ondas lentas, así como incrementos en los despertares nocturnos, la latencia al sueño, el sueño MOR y la etapa 1 del sueño (Armitage *et al.*, 1992; Kupfer y Reynolds, 1992; Armitage, 1995). La intensidad de dichas alteraciones se relaciona con el grado de enfermedad o evolución de la misma (Dew, 1994).

El sueño MOR tiene una conexión especial con la depresión. La alteración del sueño más frecuentemente observada en la depresión endógena en adultos es el acortamiento de LMOR (a menos de 60 minutos) (Gillin y Borbely, 1985; Giles *et al.*, 1990; Kupfer y Reynolds, *op cit*; Benca *et*

*al.*, 1992), y una latencia a sueño MOR muy corta se ha asociado a una mayor severidad clínica (Kupfer *et al.*, 1993). Además, se ha reportado que el incremento de la densidad del sueño MOR es otra característica de la polisomnografía de los pacientes con depresión (Riemann, Hohagen, Bahro, y Berger, 1994). Por otro lado, tanto la privación total como la parcial y la selectiva de sueño MOR han probado tener efectos antidepresivos (Vogel, Traub, y Ben-Horin, 1968; Wu y Bunney, 1990). Tal es la relación entre el sueño MOR y la depresión, que la eficacia terapéutica de un tratamiento antidepresivo puede ser determinada por la habilidad del medicamento para suprimir el sueño MOR (Kupfer, 1981; Hilahivi y Hilakivi, 1987; Vogel, Buffenstein, Minter, y Hennessey, 1990).

Las alteraciones del sueño de los pacientes deprimidos podrían deberse según Gillin y Borbely (*op cit*) a una distribución temporal alterada del sueño MOR que se manifiesta en un aumento en la cantidad de MOR durante la primera parte del sueño, como si el sueño MOR se hubiera desplazado a un periodo anterior de la noche. Los pacientes con depresión parecen comenzar a dormir donde los sujetos normales despiertan, mostrando relaciones de fase anormales en algunos ritmos corporales como por ejemplo entre la temperatura corporal y el sueño. A esta hipótesis se le denominó de avance de fase, que básicamente propone que la depresión se relaciona con una alteración en la interacción mutua de los osciladores que controlan MOR, temperatura y otros ritmos fisiológicos.

Este adelanto del sueño MOR en los pacientes deprimidos podría estar relacionado también con una hipersensibilidad de los receptores colinérgicos en el cerebro, ya que se sospecha que el sueño MOR es promovido parcialmente por neuronas colinérgicas que interactúan con las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del tallo cerebral (Velázquez- Moctezuma, Shalauta, Gillin, y Shiromani, 1990).

Otras alteraciones fisiológicas asociadas con la depresión además del acortamiento de la latencia al sueño MOR, son el aumento en la secreción de cortisol, el cual alcanza su pico máximo de secreción durante la primera mitad de la noche (Asnis, Haldbreich, Sachar, Nathan, Ostrow, Novacenko, Davis, Endicott, y Puig-Antich, 1983), y la elevación de la temperatura media nocturna (Avery, Wildschjødtz, y Smallwood, y 1986). Estos últimos dos parámetros se correlacionan positivamente con la reducción de la LMOR (Asnis, *op cit*), y con la hipótesis avance de fase propuesta por Gillin y Borbely en 1985.

La LMOR reducida ha sido incluso propuesta como un marcador biológico específico para la depresión, y se ha sugerido que las mediciones de la LMOR podrían facilitar el adecuado diagnóstico de los trastornos afectivos (Somoza y Mossman, 1989; Giles *et al.*, 1990; Benca *et al.*, 1992).

A pesar de que como resultado de un meta-análisis, Benca *et al.*, (*op cit*), sugieren que no hay una sola variable de sueño que diferencie confiablemente a los pacientes con depresión de otros grupos psiquiátricos,

ya que reportaron haber encontrado una reducción de la LMOR en algunos reportes de estudios de pacientes con esquizofrenia y narcolepsia, los mismos autores admiten que no hubo suficientes estudios (sólo tres) con este tipo de pacientes para un adecuado análisis estadístico, y que además dicha reducción fue más pequeña que la encontrada en los pacientes con depresión. También se encontraron registros de una reducción en la LMOR en estudios con pacientes *borderline* y pacientes con trastornos alimentarios, la cual los mismos autores atribuyen a un posible componente significativo de depresión en estos pacientes. Los autores continúan diciendo que en ambos casos, los resultados podrían deberse al error tipo II, relacionado a una muestra pequeña y a la variabilidad de los datos. Dicha variabilidad se debe, principalmente, a dos causas: se registraron más de ocho definiciones distintas para la medición de la LMOR, y en el 23.2% de los casos ni siquiera se especificó qué definición se utilizó. La definición más común para evaluar la LMOR fue la medida desde la etapa 2 del sueño.

En este meta-análisis se encontró que la reducción más sólida de la LMOR se registró en pacientes deprimidos, ya que ésta no se alteró a pesar de la definición utilizada para obtener la LMOR (Benca *et al.*, *op cit*).

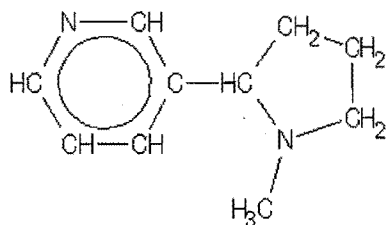
Dicha reducción también se ha encontrado en familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con depresión unipolar (Giles, Roffwarg, Schlessner, y Rush, 1986). De igual manera, un estudio muy reciente reportó que el incremento de la densidad del sueño MOR no sólo puede observarse

en los pacientes con depresión, sino que también se observa en sus familiares sanos (Modell, Ising, Holsboer, y Lauer, 2005). En un estudio reciente se encontraron aumentos en la densidad del sueño MOR de los pacientes con depresión al ser evaluados mediante tres distintos métodos de registro (Wichniak, Antczak, Wierzbicka, y Jernajczyk, 2002).

Todo lo anterior reitera así que las alteraciones del sueño MOR tienen una relación muy importante con la depresión.

#### **4. NICOTINA**

El principal componente del tabaco es la nicotina, un alcaloide líquido que se extrae del tabaco. Es una base incolora y volátil que se vuelve de color pardo y adquiere su color característico al exponerse al aire. El alcaloide puede estimular y desensibilizar a los receptores neuronales, por lo que la reacción final de cualquier sistema del organismo representa la suma de los efectos estimulantes e inhibidores de la nicotina. Por ejemplo, el fármaco puede incrementar la frecuencia cardíaca por excitación de los ganglios cardíacos simpáticos o inhibición de los parasimpáticos, y puede disminuir la frecuencia cardíaca al inhibir a los ganglios cardíacos simpáticos o estimular a los parasimpáticos (Goodman y Gilman, 1996).



**Estructura molecular de la nicotina.**

El consumo de nicotina provoca un aumento de las actividades colinérgicas y adrenérgicas, lo cual resulta en vasoconstricción de los órganos abdominales, aumento de la actividad gastrointestinal y disminución de la frecuencia cardíaca (Benowitz, Porchet, Sheiner, y Jacob, 1988). La abstinencia a la nicotina se ha asociado con decrementos en la ejecución cognitiva, el ritmo cardíaco y la activación electroencefalográfica (Gilbert, McCleron, Rabinovich, Sugai, Plath, Asgaard, Zuo, Huggenvik, y Botros, 2004).

La nicotina en pequeñas dosis produce una ligera euforia, atenúa el hambre, la fatiga y es excitante psíquico. Ésta se distribuye con rapidez en el organismo, llegando al cerebro 10 segundos después de haber estado expuesto a ésta y causa una descarga de dopamina en las áreas del cerebro que controlan el placer y la motivación (Tomkins y Sellers, 2001). La nicotina provoca sensaciones de euforia, mayormente acentuadas con el primer cigarrillo del día y estas sensaciones son inducidas por la nicotina de manera

dosis dependiente (Pomerleau y Pomerleau, 1992). En contraste, también se ha reportado que la nicotina puede producir efectos sedantes, dependiendo del nivel de excitación del sistema nervioso del fumador (Marks, Burch, y Collins, 1983).

La rápida absorción de la nicotina proveniente del humo de los cigarrillos a través de los pulmones se debe a la amplia superficie de alvéolos y pequeños conductos de aire en los pulmones. El que la nicotina se disuelva en el pH de 7.4 de los pulmones humanos facilita su transferencia a través de las membranas. Las concentraciones de nicotina en la sangre aumentan progresivamente con el consumo del tabaco, los niveles se mantienen y comienzan a descender gradualmente después de dos horas o más. Un cigarrillo promedio contiene 8 o 9 mg de nicotina, y descarga cerca de 1 mg de ésta por vía general en el fumador; la biodisponibilidad se puede incrementar hasta el triple, según la intensidad de la aspiración y técnica del fumador (Benowitz, *op cit*).

En el cuerpo, 80 a 90% de la nicotina sufre alteraciones, principalmente en el hígado pero también en riñón y pulmón. Una fracción importante de la nicotina inhalada se metaboliza en pulmones, siendo la cotinina su metabolito principal (Benowitz, Jacob, Fong, y Gupta, 1994).

La nicotina interactúa con una variedad de receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) para facilitar la liberación de varios neurotransmisores como acetilcolina (ACh), dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-

HT), y glutamato (Glu), muchos de los cuales han sido implicados en la mediación y la modulación de varios aspectos del comportamiento (Picciotto, 1998). Específicamente, la administración de nicotina en el núcleo dorsal del rafe (estructura que produce la mayor cantidad de serotonina en el cerebro) provoca un incremento significativo en la liberación de serotonina (Mihalescu, Palomero- Rivero, Meade- Huerta, Masa- Flores, y Drucker- Colín, *et al.*, 1998; Guzmán-Marín, Alam, Mihalescu, Szymusiak, McGinty, y Drucker- Colín, 2001).

La exposición aguda a la nicotina activa los receptores colinérgicos nicotínicos, lo cual explica algunos de los efectos de la acción de la nicotina. Pero la exposición prolongada a la nicotina, como la experimentada por los fumadores, tiene efectos distintos, entre los que se encuentra la desensibilización. Otro efecto de la exposición crónica a la nicotina es el aumento numérico de los receptores, el cual se ha postulado sucede de manera compensatoria debido a la desensibilización (Lukas, Ke, Bencherif, y Eisenhour, 1996). Sin embargo, aún son poco comprendidas las relaciones entre la cantidad y las funciones de los nAChRs (Ke Eisenhour, C.M., Bencheerif, M, Lukas, *et al.*, 1998).

Se ha postulado que la exposición crónica a la nicotina provoca cambios a largo plazo en la arquitectura neuronal y el metabolismo, los cuales podrían contribuir en la tolerancia y la dependencia a la nicotina, así como en los síntomas del síndrome de abstinencia (Lukas, *op cit*). Hasta el



momento no se conocen los efectos a largo plazo de la abstinencia a la nicotina sobre el sueño y la sintomatología depresiva de los fumadores que estuvieron expuestos de manera crónica a la nicotina.

#### **4.1 Efectos terapéuticos de la nicotina**

El consumo de tabaco es causa de enfermedades y de muerte. Aún así el ingrediente principal del tabaco, la nicotina, puede tener usos terapéuticos a pesar del prejuicio popular contra esta droga (Murray, 1991).

Piccio *et al.*, (2000) reportaron que la tasa de fumadores es muy alta en pacientes esquizofrénicos (hasta del 90%), deprimidos (hasta del 65%) y alcohólicos (hasta del 90%). Además, estos pacientes presentan más dificultades que la población general para lograr dejar de fumar; y al lograr la abstinencia, estos pacientes tienen un alto riesgo de padecer síntomas depresivos que van de leves a severos.

Breslau *et al.*, (2004) encontraron que los pacientes con diversos trastornos psiquiátricos activos incrementaban su riesgo de fumar, mientras que aquellos pacientes cuyos síntomas ya habían remitido no manifestaron dicho incremento. Otro grupo de investigadores también reportaron que los pacientes con depresión son más propensos a iniciarse como fumadores, o a continuar fumando, y tienen muy pocas probabilidades de poder dejar de fumar (Murphy, Horton, Monson, Laird, Sobol, y Leighton, 2003).

Estudios conductuales indican que los receptores colinérgicos

nicotínicos (nAChRs) participan en funciones complejas como atención, memoria y cognición, mientras que los datos clínicos sugieren su participación en la patogénesis de ciertos trastornos neuropsiquiátricos como Alzheimer, Parkinson, síndrome de Tourette, esquizofrenia, depresión, etc (Mihaileschu y Drucker-Colín, 2000).

Se ha propuesto que la nicotina puede utilizarse también como tratamiento sintomático, ya que el fumar tabaco puede representar una forma de automedicación en casos psiquiátricos como esquizofrenia (Piccioto *et al.*, 2000) déficit de atención e hiperactividad (Pomerleau *et al.*, 1995), y depresión (Breslau, Kilbey, y Andreski, 1992; Covey *et al.*, 1997) .

Específicamente, los pacientes con esquizofrenia, que presentan poca tolerancia a los estímulos auditivos o visuales repetitivos, al recibir nicotina ya sea mediante vía transdérmica o chicles, logran adaptarse con “normalidad” a dichos estímulos (Leonard, Adams, Breese, Adler, Bickford, Byerley, Coon, y Griffith, 1996). Además se ha visto que este tipo de pacientes tienen menos receptores nicotínicos en el cerebro que los sujetos sanos (Freedman, Adler, Bickford, Byerley, Coon, Cullum, Griffith, Harris, Leonard, y Miller, 1994).

En cuanto al síndrome de Tourette, se encontró que con la utilización de chicles o parches de nicotina se disminuyen los movimientos y los comentarios involuntarios y se mejora el nivel de atención de los pacientes (Howson, Bath, Ilivitsky, Boisjoli, Jaworski, Mahoney, y Knott, 2004). Los beneficios de una sola aplicación del parche de nicotina atenúa los síntomas

del trastorno incluso varios días después de la aplicación. El efecto de la nicotina puede ser resultado de sus inusuales propiedades, ya que al ligarse a los receptores nicotínicos del cerebro en un primer momento los activa y luego los desensibiliza (Marks et al., 1983).

La nicotina incrementa la ejecución en tareas de memoria espacial, de trabajo y a corto plazo; de igual manera se ha visto que el consumo de tabaco provoca un incremento del estado de alerta y mejora el rendimiento de tareas cognitivas tanto en sujetos sanos, como en fumadores y pacientes con Alzheimer (Picciotto, 1998). En la enfermedad de Parkinson el uso de agonistas de nAChRs puede representar un tratamiento profiláctico (Fuxe, Janson, Janson, Andersson, Eneroth, y Agnati, 1990) al igual que en la enfermedad de Alzheimer (Barclay y Kheifets, 1989). Una hipótesis propuesta por Kirch, Alho, y Wyatt, (1988) sobre la acción positiva de la nicotina sobre los síntomas de los pacientes con la enfermedad de Parkinson es la de que la nicotina actúa en las células nerviosas dopaminérgicas afectadas por dicha enfermedad, es decir incrementa la disponibilidad de dopamina o previene la pérdida de dopamina (Kirch *op cit.*, 1988). Ahora también se sabe que la enzima monoamina oxidasa B (MAO B) se encuentra 40% mas baja en los fumadores que en los no-fumadores. La MAO esta ligada a la enfermedad de Parkinson debido a que participa en la degradación de la dopamina, por lo que su inhibición esta asociada con la actividad acrecentada de la dopamina (Fowler, Volkow, Wang, Pappas, y

Logan, 1996).

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer se ha registrado que el número de nAChRs cerebrales de la corteza infratemporal se encuentra reducido en un 50% (Flynn y Mash, 1986; Whitehouse, Martino, Marcus, Zweig, Singer, Price, y Keller, 1988).

Nordberg (2001) reportó que la nicotina disminuye el efecto atenuante de las funciones cognitivas en pacientes con Alzheimer. Además indica que mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) se han encontrado anormalidades en los receptores colinérgicos nicotínicos al inicio de dicha enfermedad, y puntualiza la necesidad de intervenir sobre los nAChRs en esta etapa.

También se han registrado mejoras significativas con la utilización de la nicotina en la concentración y la atención de los pacientes con trastorno de déficit de atención (TDA) (Levin, Conners, Sparrow, Hinton, Erhardt, Meck, Rose, y March, 1996; Bakker, Bocker, Van Hunsel, Van den Berg, Kenemans, *et al.*, 2005). En un estudio posterior con este mismo tipo de pacientes, se encontró que además de las mejoras en los niveles de atención, la nicotina mejora el estado de ánimo de los pacientes con TDA (Levin, Conners, Silva, Canu, y March, 2001).

Por otro lado, se ha demostrado que la nicotina produce sentimientos de placer y disminuye las sensaciones de tensión, ansiedad y agresividad en los fumadores (Pomerleau, y Pomerleau, 1992; Gilbert Dibb, Plath, y Hiyane,

2000).

Posteriormente, también se encontró que el nivel de activación subjetiva (la auto percepción del nivel de energía) y el estado de ánimo de los fumadores mejoran tras el consumo del primer cigarro del día (Adan, Prat, y Sánchez –Turet, 2004).

De igual manera, se ha encontrado que la nicotina, con un efecto dosis- respuesta, eleva los sentimientos placenteros y el vigor, al mismo tiempo que disminuye el estado depresivo en los fumadores (Hall, Muñoz, y Reus, 1996; Soria, Stapleton, Gilson, Sampson-Cone, Henningfield, y London, 1996; Gilbert *op cit*, Fakhfakh y Lagrue, 2002).

En pacientes no fumadores también se han registrado efectos positivos de la nicotina. En pacientes no fumadores tanto sanos como deprimidos se encontró que la utilización de parches de nicotina transdérmicos mejora su estado de ánimo (Salín Pascual *et al.*, 1995).

La nicotina administrada mediante spray nasal provoca efectos positivos sobre el estado de ánimo tanto de fumadores como de no fumadores (Perkins, 1996)

Al administrar la nicotina transdérmicamente en no fumadores se encontró que aumenta la sensación de bienestar al mismo tiempo que disminuye las conductas agresivas (Jamner, Shapiro, y Jarvik, 1999b). De igual forma se encontró que los sujetos no fumadores reportan menores niveles de fatiga con la administración nasal de nicotina mediante spray que

los fumadores (Grobe, Perkins, Goettler-Good, y Wilson, 1998). Jamner, Girdler, Shapiro, y Jarvik, (1999a) reportaron que la nicotina transdérmica aumenta el umbral y la tolerancia al dolor en pacientes no fumadores. La nicotina transdérmica ha probado tener efectos positivos también en la memoria a corto plazo de adultos mayores sanos no fumadores (Min, Moon, Ko, y Shin, 2001).

En cuanto a los efectos de la nicotina en el sueño de sujetos sanos no fumadores, se encontró que al aplicárseles a éstos parches de nicotina transdérmicos se fragmenta su sueño (Salín- Pascual, *op cit*), se incrementan tanto el sueño MOR (Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998) como la latencia al inicio del sueño, y se disminuyen el tiempo total de sueño, la etapa 2 del sueño y su eficiencia (Gillin., Lardon, Ruiz, Golshan, y Salín-Pascual, 1994; Dávila, Hurt, Offord, Harris, y Shepard, 1994).

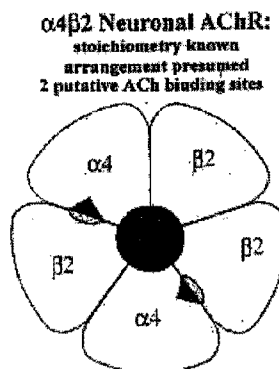
Woodson *et al.* (1982) en un estudio con ratas reportan una característica particular de la nicotina: un efecto regulador del comportamiento. Las ratas muy agitadas tienden a calmarse, mientras que las ratas poco agitadas se estimulan. Dicho efecto también resultó ser de larga duración, ya que dichos efectos continuaron aún semanas después de haber recibido la dosis.

Recientemente algunos investigadores han sugerido que se deberían de desarrollar compuestos específicos para los distintos subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos que pudieran tener algunos de los efectos

benéficos de la nicotina (combatir la depresión, atenuar la ansiedad, y aumentar la actividad cognitiva) sin requerir ser incorporados al organismo vía los productos del tabaco y sin los efectos negativos de su uso en la salud (Brioni, Decker, Sullivan, y Arneric, 1997; Murray, 1991; Hiroaki *et al.*, 2002; Levin, 2002).

## 5. RECEPTORES COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS

Los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR, por sus siglas en inglés) median la neurotransmisión a nivel de la unión neuromuscular, los ganglios autonómicos y algunos sitios del Sistema Nervioso Central (SNC). Esta familia de receptores son denominados colinérgicos nicotínicos por su propiedad para ser estimulados tanto por el transmisor natural acetilcolina, como por el alcaloide nicotina (Goodman y Gilman, 1996).



Ejemplo de un nAChR cerebral.

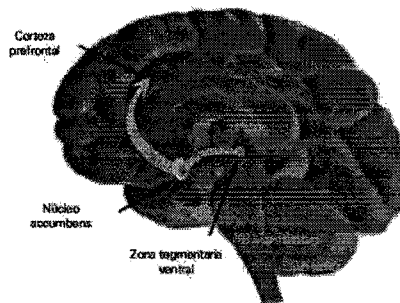
Los receptores colinérgicos nicotínicos están ampliamente distribuidos en el cerebro. Hasta la fecha se han identificado en mamíferos once subunidades de nAChR, ocho  $\alpha$  ( $\alpha 2$ - $\alpha 9$ ) y tres  $\beta$  ( $\beta 2$ - $\beta 4$ ). Sin embargo, los roles de éstos no han sido completamente comprendidos (Picciotto, 2000). Se ha propuesto que los nAChR del SNC en su gran mayoría son presinápticos y ejercen una función moduladora en la neurotransmisión de acetilcolina (ACh), dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), glutamato (Glu), y ácido aminobutírico (GABA) (Wonnacott, 1997). Los receptores colinérgicos nicotínicos no sólo existen en los cuerpos celulares neuronales y dendritas, también se localizan en las terminales axónicas (Toth, Visi, y Lajtha, 1993).

La nicotina en un primer momento activa a los nAChR y después los desensibiliza. La propiedad de la nicotina para activar o desensibilizar a los receptores depende de la actividad de dicho receptor al momento de establecer contacto con la nicotina. Por lo tanto, la nicotina puede activar a los receptores si estos se encuentran inactivos (como cuando hay poca ACh presente en los receptores), o los puede desensibilizar (desactivar) cuando se encuentran muy activos debido a una alta presencia de ACh en dichos receptores (Marks *et al.*, 1983).

Uno de los efectos que ejerce la nicotina sobre el SNC es el de estimular los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas del Área



Ventral Tegmental (AVT), los cuales liberan DA en el Núcleo Accumbens (NA) (Tomkins y Sellers, 2001). Las subunidades  $\alpha 3\beta 2$  y  $\alpha 4$  ( $\alpha 5$ ) $\beta 2$  parecen ser el subtipo de nAChR en las terminales dopaminérgicas del cuerpo estriado, debido a que su estimulación causa una liberación intensa de DA en este sitio (Schulz y Zigmond, 1998). En las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas la nicotina puede modular la liberación de glutamato y ejercer un efecto excitatorio indirecto sobre neuronas dopaminérgicas (Hiroaki *et al.*, 2002).



**Sistema dopaminérgico.**

Los receptores que contienen las subunidades  $\beta 2$  y  $\alpha 4$  se manifiestan en más del 90% de los receptores (Sargent, 1993); y tienen la afinidad más alta a la nicotina (Picciotto, *op cit*). Se ha encontrado que no hay respuesta a la estimulación de la nicotina en aquellos ratones que debido a manipulaciones genéticas no posean la subunidad  $\beta 2$  en los receptores de las neuronas del sistema dopaminérgico (Picciotto, *op cit*).

En cuanto a la actividad de los subtipos de receptores nicotínicos, en estudios con primates, se ha demostrado que la nicotina aumenta los sitios de fijación y las funciones del  $\alpha 4$  en la corteza cerebral y del cuerpo estriado. Mientras que los sitios de fijación y las funciones de los  $\alpha 3$  y  $\alpha 6$  decrecieron o no se alteraron con la presencia crónica de la nicotina (McCallum, Parameswaran, Bordia, Fan, Tyndale, Langston, Mc Intosh, y Quick, 2006).

Recientemente se encontró que la iniciación en el hábito de fumar y la severidad de la dependencia a la nicotina en mujeres se encuentran relacionadas tanto con variaciones genéticas en los nAChRs, como con las experiencias de vida y sus características psicológicas (Greenbaum, Kanyas, Karni, Merbl, Olender, Horowitz, Yakir, Lancet, Ben-Asher, y Lerer, 2006).

Por otro lado, García- Colunga y Midedi (1995), encontraron que la serotonina y los bloqueadores de los receptores serotoninérgicos se unen a los sitios de enlace localizados en los nAChRs. También se ha reportado que la nicotina incrementa significativamente la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe provocando una liberación dosis-dependiente de serotonina (Rasmussen y Czachura, 1997; Guzmán-Marín *et al.*, 2001). Estos hallazgos sugieren que la sensibilidad incrementada del sistema de receptores de 5-HT puede estar relacionada con la expresión de los síntomas de abstinencia (Hiroaki, *op cit*).

En cuanto a la localización de los nAChR cerebrales, los resultados de

un estudio muestran que en el humano estos receptores se encuentran en altas concentraciones en el tálamo; en cantidad moderada en el tallo cerebral, el cerebelo y los ganglios basales; y en bajas concentraciones en las regiones corticales (Mamede, Ishizu, Ueda, Mukai, Iida, Fukuyama, Saga, y Saji, 2004).

Los resultados de un estudio muy reciente realizado mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés) *in vivo* en el cerebro humano indican localizaciones para los nAChRs muy similares a las antes mencionadas, ya que reportan concentraciones bajas de éstos en la corteza occipital y frontal, concentraciones medianas en el putamen, y concentraciones altas en el tálamo (Gallezot, Bottlaender, Gregoire, Roumenov, Deverre, Coulon, Ottaviani, Dolle, Syrota, y Valette, 2005). Ya antes, a consecuencia de la nicotina, se habían localizado activaciones en la región frontal izquierda y el sistema reticular del hemisferio derecho mediante estudios de PET (Rose, Behm, Westman, Mathew, London, Hawk, Turkington, y Coleman, 2003).

Levin, McClernon, y Rezvani (2005) encontraron que la baja actividad nicotínica en el hipocampo y la amígdala afecta la memoria, y que la nicotina y sus análogos propician el mejoramiento de las actividades cognitivas.

A pesar de que se han realizado numerosas investigaciones para conocer el papel específico de estos receptores y sus funciones cerebrales, estas aún se desconocen. Los estudios clínicos y de laboratorio indican que

los receptores nicotínicos participan en funciones cerebrales complejas como la memoria, atención y cognición, al igual que en la patogénesis de varios trastornos neuropsiquiátricos que se caracterizan por un decremento en la cantidad de receptores nicotínicos. La utilización de agonistas de los nAChRs ha resultado, para estos trastornos, ya sea en un tratamiento sintomático o en un tratamiento profiláctico (Marks *et al.*, 1983; Flynn y Mash, 1986; Whitehouse *et al.*, 1988; Fuxe *et al.*, 1990).

Todo lo anterior confirma el hecho de que los nAChRs juegan un papel muy importante tanto directa como indirectamente en los procesos que regulan el sueño y la depresión.

## **6. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DEL ESTADO DE ÁNIMO Y EL SUEÑO**

Tanto el sustrato neuronal involucrado en la depresión como el involucrado en el sueño presenta importantes correlaciones. Los neurotransmisores comúnmente asociados a la depresión son 5-HT, ACh, DA, y GABA (Picciotto, 2000). En cuanto a la regulación del ciclo sueño-vigilia los neurotransmisores más conocidos son ACh, DA, 5-HT y NA, los cuales interactúan entre sí a través de interconexiones neuronales (López, 1986).

La serotonina desempeña una función importante tanto en el ciclo sueño-vigilia como en el estado de ánimo ya que es una sustancia sedante y antidepressiva, que induce el sueño y permanece elevada hasta el despertar

por la mañana, cuando inicia su descenso (Barr y Kiernan, 1994). Este neurotransmisor se sintetiza mediante un número de etapas del aminoácido triptófano y participa en la regulación presináptica de la liberación de otros transmisores. Sólo alrededor de 1 a 2% de la serotonina se forma en el cerebro, el resto se encuentra en la mucosa intestinal, y debido a que la serotonina no cruza la barrera hematoencefálica, las células cerebrales deben sintetizar la propia. Las neuronas serotoninérgicas se encuentran concentradas en los núcleos del rafé medio y dorsal, el *locus ceruleus* caudal, el área postrema y la zona interpeduncular. Las neuronas tanto mediales como dorsales se proyectan hacia el tálamo, el hipotálamo y los ganglios basales. Las neuronas mediales se proyectan también hacia la amígdala, la corteza piriforme y la corteza cerebral. Las fibras descendentes desde este grupo de neuronas serotoninérgicas, inervan la médula espinal regulando la sensibilidad a la estimulación dolorosa (Meunier y Shvaloff, 1999).

El cuerpo pineal contiene 50 veces más serotonina por gramo que el resto del cerebro y posee todas las enzimas que se requieren para la síntesis de la misma. Actualmente se conocen 14 subtipos de receptores serotoninérgicos, agrupados en diferentes clases de acuerdo con estudios de ligandos de unión, y difieren en distribución de tejido, conexiones en las señales de transducción y estructura molecular (Goldman, 1996).

La depresión está asociada con concentraciones bajas de serotonina, y

una gran variedad de fármacos que son utilizados como antidepresivos presentan un mecanismo de acción que involucra a la 5-HT y a la NA, tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, que disminuyen la degradación de estos neurotransmisores, así como los antidepresivos tricíclicos que inhiben la recaptura de las monoaminas, incrementando su disponibilidad a nivel sináptico (Meltzer y Lowy, 1987). García- Colunga y Midedí (1995), encontraron que la serotonina y los bloqueadores de los receptores serotoninérgicos se unen a los sitios de enlace localizados dentro de la ruta de cationes asociado a nAChRs. También se ha reportado que la nicotina incrementa significativamente la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe y provoca una liberación dosis-dependiente de serotonina (Rasmussen y Czachura, 1997; Guzmán-Marín *et al.*, 2001; Mihailescu y Drucker-Colín, 2000).

Estos hallazgos sugieren que la sensibilidad incrementada del sistema de receptores de 5-HT puede estar relacionada con la expresión de los síntomas de abstinencia (Hiroaki *et al.*, 2002).

Por otro lado, la depresión también ha sido relacionada con una deficiencia en la secreción de dopamina. Uno de los efectos que ejerce la nicotina sobre el SNC es el de estimular los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas del Área Ventral Tegmental (AVT), los cuales liberan dopamina en el Núcleo Accumbens (NA) (Tomkins y Sellers, 2001). Al bloquear el efecto inhibitorio del GABA la nicotina facilita la liberación de

dopamina en el NA (Watkins, Koob, y Markou, *et al.*, 2000). En las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas la nicotina puede modular la liberación de glutamato y ejercer un efecto excitatorio indirecto sobre neuronas dopaminérgicas, y se ha encontrado que algunos de los efectos nicotínicos en el sistema dopaminérgico mesolímbico son similares a los observados en el cuerpo estriado (Hiroaki *et al.*, 2002). Se sabe que el efecto de recompensa de las drogas se debe a que estas imitan y al mismo tiempo exceden las concentraciones de DA que el organismo secreta ante estímulos ambientales (Volkow, Fowler, Wang, y Swanson, 2004).

También se ha sugerido que la depresión puede ser resultado de un aumento en la actividad central colinérgica y de un decremento en la actividad adrenérgica, explicándose así los cambios en la arquitectura del sueño de los pacientes con depresión. La hipótesis colinérgica de la depresión sugiere que cuando se inhibe a la acetilcolinesterasa a nivel central (facilitando la transmisión colinérgica) se produce una depresión moderada del estado de ánimo, anergia, retardo psicomotor y, al mismo tiempo se alivian los síntomas de manía. Estos efectos se acompañan por un acortamiento de la latencia de la fase MOR del sueño y por un incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, datos que se presentan con mucha frecuencia en casos de depresión. Se ha observado que los pacientes que sufren trastornos afectivos son más sensibles, tanto conductual como fisiológicamente, a los efectos de agonistas colinérgicos (Janowsky, Davis,

El-Yousef, y Sekerke, 1972). La teoría del "balance acetilcolina/monoamina" se basa en la evidencia de que el sueño MOR es potenciado por la actividad colinérgica a través de la formación reticular pontina medial y es inhibido por la acción aminérgica de la serotonina y la noradrenalina (Mc Carley, 1982).

En cuanto a los mecanismos neurobiológicos que interactúan en el sueño actualmente se sabe que éste es un fenómeno activo en el que participan varios sistemas de neurotransmisión, como son:

- El sistema noradrenérgico; que surge del locus coeruleus, y se proyecta sobre la corteza e interviene en la integración sensorial durante el despertar (las anfetaminas y psicotónicos actúan esencialmente reforzando este sistema y prolongando la vigilia cortical).
- El sistema adrenérgico; surgido del bulbo, forma parte de circuitos que regulan el tono simpático y la temperatura central.
- El sistema dopaminérgico; sistema ascendente que surge del tegmentum ventral y que interviene en la atención, mientras que el sistema nigroestriatal es necesario para la realización de actos motores durante la vigilia.
- El sistema serotoninérgico; comúnmente se asocia la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafe al sueño lento, la destrucción de estas neuronas o de sus terminaciones ocasiona supresión del sueño lento en el animal, del mismo modo el bloqueo de la síntesis de 5-HT



(serotonina) induce insomnio. Sin embargo, por otro lado se demostró que la actividad de estas neuronas del rafe y la liberación de 5-HT son mayores durante la vigilia que durante el sueño. El sistema serotoninérgico podría durante la vigilia, activar, vía hipotálamo un mecanismo que prepara para el sueño. La 5-HT interviene también como precursor de las melatoninas, cuya secreción desempeña un papel determinante en el establecimiento de los ritmos circadianos.

- El sistema histaminérgico; lo constituyen las vías que surgen del hipotálamo ventrolateral posterior que llegan a la corteza y a la región preóptica. Su excitación se produce por receptores H1, cuyos agonistas producen el despertar.
- El sistema colinérgico; integrado por las neuronas colinérgicas del tegmentum pontino y del núcleo de Meynert contribuyen a la activación de la desincronización característica del despertar cortical. Este efecto es indirecto, las neuronas pontinas, en particular, activan una vía tálamo- cortical y una vía hipotálamo-cortical histaminérgica. Los "mecanismos ejecutivos" del SP son de naturaleza colinérgica;
- El sistema peptidérgico; muchos de los péptidos que han sido estudiados inducen efectos sobre el ritmo vigilia/sueño. En la regulación de la vigilia, parecen tener un rol importante dos péptidos, el VIP y la ADH presentes en el núcleo supraquiasmático. Estas dos moléculas tienen un efecto antagonista, el VIP que ocasiona sueño y

disminución de la temperatura central, y el ADH, el despertar y el aumento de la temperatura. Sus mecanismos de acción se desconocen; podrían actuar como neurotransmisores o liberarse en el líquido cefalorraquídeo para actuar a distancia. En el grupo de los neuropéptidos también se investigan los "factores hipnógenos". Según la hipótesis de que estos factores serían elaborados durante la vigilia, se acumularían, desencadenarían el sueño cuando su concentración fuera suficiente y luego serían progresivamente destruidos (utilizados) durante el sueño. Actualmente se considera a la 5-HT como el agente responsable de la síntesis de esos factores. Se han aislado y estudiado numerosas moléculas, hasta ahora sólo se ha encontrado que la DSIP (Delta Sleep Inducing Peptide), capaz de provocar el sueño lento y el muramil-dipéptido o factor S que desencadena el sueño lento, e induce también la aparición de fiebre (Meunier y Shvaloff, 1999).

Además, en los últimos años se han propuesto otras sustancias como factores inductores del sueño. Actualmente hay investigaciones que sugieren la participación de endocannabinoides en el sueño. La anandamida (ANA) es un lípido que presentan propiedades inductoras del sueño y ha sido clasificada como el primer ligando endógeno descrito para los receptores a cannabinoides denominados CB1 y CB2 (García-García y Drucker Colín, 1999). De igual manera, se ha sugerido la participación de una molécula

lipídica, la oleamida (OLE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que pertenece a la misma familia que anandamida (Cravatt, Prospéro-García, Siuzdak, Gilula, Henriksen, Boger, y Lerner, 1995). Cuando dicha molécula fue administrada a ratas, evocó sueño, sugiriendo así sus posibles propiedades inductoras de sueño. Uno de los efectos de OLE es la potenciación de la acción de la 5-HT mediante sus receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Boger, Patterson, y Jin, 1998). Los mismos autores sugieren que OLE induce algunos de los efectos que los cannabinoides producen, como alteración de la conducta motora, además de déficits en la memoria y la nocicepción. Dado que OLE ocasiona alteraciones tanto conductuales como celulares muy semejantes a las ocasionadas por ANA y a pesar de que no se une con alta afinidad a los receptores a cannabinoides, se ha propuesto que los efectos de OLE están mediados a través de CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, y su efecto puede ser bloqueado al emplear un antagonista CB<sub>1</sub>, por lo que no se descarta el hecho de que OLE actúe a través de este sistema de señalización (Boring, Berglund, y Howlett, 1996; Cher, Cadogan, Mardsen, Fone, y Kendall, 1999)

Como es lógico existen interrelaciones entre estas diferentes vías de transmisión. Así, el sistema noradrenérgico comanda las aferencias excitadoras ascendentes noradrenérgicas. Por otra parte, la 5HT parece necesaria para la síntesis de péptidos, en particular del VIP. Los resultados experimentales, que muy a menudo muestran efectos indirectos de los neurotransmisores, subrayan la ignorancia en que nos encontramos

actualmente en cuanto a la naturaleza de factores específicos (Meunier y Shvaloff, 1999).

Debido al sustrato neurobiológico compartido entre los mecanismos que regulan el estado de ánimo y el sueño, resulta fácil entender la conexión entre el sueño MOR y la depresión, y como la nicotina tiene la capacidad de alterar ambos mecanismos.

El objetivo del presente estudio es el de evaluar a largo plazo, mediante mediciones objetivas, el impacto de la abstinencia a la nicotina sobre el sueño y el estado de ánimo de fumadores crónicos en abstinencia.

## **MÉTODO**

### **Objetivos específicos**

- Conocer el perfil de los pacientes que acuden a la Clínica Contra el Tabaquismo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con el propósito de averiguar si de esta población se podrá obtener una muestra específica (fumadores crónicos) de pacientes para este estudio.
- Evaluar mediante mediciones objetivas, a lo largo de un año, el impacto de la abstinencia a la nicotina sobre el sueño y el estado de ánimo de fumadores crónicos en abstinencia.

## **Sujetos**

Se seleccionó una muestra de 15 pacientes (once mujeres y cuatro hombres) que acuden a la Clínica Contra el Tabaquismo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) a partir de un estudio exploratorio, realizado en un lapso de seis meses mediante 86 entrevistas completas, pre y post tratamiento, de las características generales, patrones de consumo y estado de ánimo de los pacientes (ver Anexo 1).

De los 86 pacientes entrevistados, aproximadamente 50 resultaron ser fumadores crónicos, de los cuales sólo 15 cumplían con los demás criterios de inclusión y accedieron a participar en el estudio. Los pacientes fueron valorados mediante una historia clínica y psiquiátrica para excluir psicopatología, utilización de otras drogas además del tabaco y otros trastornos.

Los criterios de inclusión eran: tener entre 25 y 45 años, tener menos de 9 puntos en la escala para evaluar la depresión de Hamilton (HAM-D) con 21 reactivos, no ser obeso o tener algún trastorno del sueño, y tener como periodo habitual de dormir de las 11:00 pm a las 7:00 am. Los criterios de exclusión incluían: haber padecido o padecer trastornos médicos o psiquiátricos, consumir drogas además del tabaco y/o tener historia de medicación previa al estudio. Los criterios de eliminación fueron: fumar una vez iniciado el estudio, faltar a alguna de las evaluaciones o expresar el deseo de abandonar el estudio.

De los 15 pacientes, sólo siete (seis mujeres y un hombre, con una media de edad de 39.1 SD 6.8 años) completaron el año de evaluaciones en abstinencia, de los 8 restantes, 3 completaron el estudio en abstinencia parcial, mientras que los otros 5, también en abstinencia, parcial abandonaron el estudio en distintas etapas.

El status de fumador crónico se definió como el fumar más de 20 cigarros diarios por al menos 10 años. La media del número de años fumando de los pacientes en abstinencia fue de  $23.3 \pm 7.5$  DS, y la media de los pacientes en abstinencia parcial fue de  $19.12 \pm 5.8$  DS. La media de cigarros consumidos diariamente fue de  $27.1 \pm 9.5$  DS para el primer grupo y de  $25.00 \pm 7.5$  DS para el segundo.

El muestreo utilizado para seleccionar la muestra fue no probabilístico de tipo intencional, ya que en este estudio sólo participaron fumadores crónicos sanos (sujetos tipo), que acudieron a tratamiento a la Clínica Contra el Tabaquismo del INER. El estudio fue de tipo confirmatorio longitudinal experimental de laboratorio.

### **Diseño de investigación**

Diseño cuasiexperimental de series cronológicas de un solo grupo.

G O1 X O2 O3 O4 O5 O6 O7

G= 15 fumadores crónicos en abstinencia.

X= tratamiento para dejar de fumar del INER.

O= mediciones de las variables: arquitectura del sueño y estado de ánimo.

## Evaluaciones

Línea base Fumando	Tratamiento contra el tabaquismo (5 semanas)	1 mes en abstinencia	2 meses en abstinencia	4 meses en abstinencia	6 meses en abstinencia	9 meses en abstinencia	12 meses en abstinencia
--------------------------	---	-------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

### Variables a evaluar:

- Eficiencia del sueño
- Latencia al inicio del sueño
- Latencia al primer episodio de sueño MOR desde el inicio del sueño
- Latencia al primer episodio de sueño MOR desde la etapa II del sueño
- Latencia al primer episodio de sueño MOR desde el inicio del sueño menos despertares
- Tiempo del primer episodio de sueño MOR
- Densidad del sueño MOR
- Tiempo total de sueño MOR
- Tiempo total de la etapa I del sueño
- Tiempo total de la etapa II del sueño
- Tiempo total de las etapas III y IV del sueño
- % de la etapa I del sueño
- % de la etapa II del sueño
- % de las etapas III y IV del sueño

- % de vigilia durante el sueño
- Número de cambios de fases de sueño
- Número de despertares
- Número de microdespertares
- Puntuación del HAM-D
- Puntuación del HAM-D menos los reactivos de sueño
- Reactivos de sueño del HAM-D
- Nivel de cotinina en orina

## **Instrumentos, Materiales y Aparatos**

### **Instrumentos**

La escala para la evaluación de la depresión de Hamilton (HAM-D) de 21 reactivos fue diseñada por Max Hamilton en 1967 para medir la severidad del padecimiento en adultos, valorando variables como: síntomas somáticos, insomnio, trabajo y pérdida de interés, estado de ánimo, culpa, retardo psicomotor, agitación, ansiedad, insight y suicidio. Hoy en día es la escala más utilizada en el mundo en la práctica clínica no sólo para diagnóstico, sino para evaluar la efectividad del tratamiento.

Las preguntas pueden ser contestadas directamente por el propio paciente, o mediante la observación y el cuestionamiento de otra persona durante una entrevista. Los rangos de calificación van de leve a



moderado y severo. Entre más alta la puntuación más severa la depresión (Hamilton,1967).

En México la escala también ha sido muy utilizada tanto en el área clínica como en la investigación. Torres (1995) evaluó los niveles de depresión en pacientes esquizofrénicos y correlacionó la escala de Hamilton con otras escalas para evaluar depresión (la escala de Calgary y el inventario de Beck) y encontró que los valores de las tres escalas fueron muy similares y que los resultados no cambiaban a lo largo del tiempo.

## **Materiales**

- Recamaras individuales adaptadas especialmente para hacer registros polisomnográficos, con su propio baño. Camas tamaño queen size, sábanas, cobertores y dos almohadas por cama.
- Sala de registro, donde se encuentran las computadoras.
- Área especial para la colocación de electrodos, que cuenta con el material necesario: colodión (pegamento quirúrgico), gasas, algodón, pasta conductora, cinta de micropore, alcohol y acetona.

## **Aparatos**

El equipo para realizar los estudios de polisomnografía consta de cuatro

computadoras 886 everex step con 4 megas de RAM y disco duro de 1.2 giga bytes, que cuentan con el programa sleepscan versión console 1.3 desarrollado por Biologic Sytem Corporation en 1993.

Los electrodos son de plata con baño de cloruro de plata, marca Grass de 1.5 y 2 mts., al igual que las bandas para registrar el movimiento abdominal de la respiración. El pulsooxímetro para la colocación en un dedo de la mano es marca OHMEDA. El termistor es de tipo thermo couple para adultos, fabricado por Prothec.

### **Procedimiento**

Desde el inicio se obtuvo el consentimiento por escrito de los pacientes para participar en el estudio, y se les explicó detalladamente el procedimiento de éste.

Las evaluaciones del estado de ánimo fueron realizadas por dos psicólogos y los registros de sueño fueron evaluados por técnicos especializados en estudios de polisomnografía, en ambos casos los profesionistas desconocían el protocolo de la investigación.

Antes de que comenzaran su tratamiento contra el tabaquismo en la Clínica del INER, a los 15 pacientes se les evaluó el estado de ánimo, se les realizó un registro de sueño y se les midió el nivel cotinina en orina para obtener así los datos basales. Después de esta primera evaluación los pacientes cursaron el **tratamiento contra el tabaquismo del INER** que consiste

en cinco semanas de apoyo psicológico mediante terapia cognitivo-conductual con o sin remplazo de nicotina. Particularmente a los pacientes los pacientes que participaron en este estudio acordaron no utilizar ningún tipo de terapia de remplazo de nicotina (TRN). Posteriormente fueron evaluados en el 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup>, 4<sup>to</sup>, 6<sup>to</sup>, 9<sup>no</sup> y 12<sup>vo</sup> meses de abstinencia.

En cada una de las ocasiones, a los pacientes se les citó en la Clínica de Trastornos del Sueño de la Facultad de Medicina de la UNAM, ubicada en el Hospital General de la Ciudad de México, a las 20:00 hrs, y de manera individual se les evaluó el estado de ánimo mediante la escala HAM-D (aprox. 20 min.) Dicha evaluación fue realizada por dos psicólogos clínicos capacitados en la aplicación de la prueba de HAM-D y que desconocían el protocolo de investigación. Posteriormente se les pidió que pasaran a sus recámaras para ponerse su ropa de dormir, luego se les solicitó que pasaran al área de la Clínica designada para la colocación de los electrodos, donde primero se limpiaba con algodón y acetona las áreas del cráneo donde se realizaría el montaje de los electrodos y con alcohol las áreas de la cara y cuerpo donde se colocaría el resto de los electrodos. Luego se les ponía a los electrodos la pasta conductora necesaria y se fijaban con una gasa y colodión en la cabeza, y con cinta de micropore a la cara y cuerpo. El montaje de los electrodos fue el utilizado para un estudio polisomnográfico con derivaciones EEG centrales y occipitales (C3-A2, C4-A2, O1-A2 y O2-A1) con base en el sistema 10-20 internacional de registro (derivaciones

bilaterales monopolares en las áreas frontopolar, frontal, central y occipital) (Rechtschaffen, 1968). Al finalizar el montaje de los electrodos se colocaban las bandas torácicas y abdominales (sensores para la respiración), el termistor para medir la frecuencia respiratoria y el oxímetro para medir la frecuencia cardíaca. Al concluir este proceso se acompañaba a los pacientes a su cama para dar inicio al registro diciéndoles “buena noches” y apagando las luces de la recámara. En la sala de registro se ejecutaba entonces en las computadoras la orden para comenzar el registro polisomnográfico. Los pacientes eran estudiados durante toda la noche con registros poligráficos de encefalograma, movimientos oculares, electromiograma, frecuencia cardíaca y respiratoria. Los registros de sueño comenzaban a las 23:00 hrs. y terminaban a las 7:00 hrs del día siguiente.

A las 7:00 hrs. en punto se ejecutaba en las computadoras la orden para detener el registro, y se despertaba a los pacientes, para retirarles los electrodos y sensores, posteriormente se les pedía una muestra de la primera orina del día, se les indicaba que ya podían bañarse y se les agradecía su participación mediante un pago de 500 pesos, en ese momento también se confirmaba la fecha del próxima registro. Se realizaron aproximadamente 87 estudios polisomnográficos con sus respectivas evaluaciones del estado de ánimo y nivel de cotinina en orina (Ver Tabla 1).

Los estudios polisinográficos fueron evaluados visualmente, de acuerdo a criterios standard (Rechtschaffen, 1968) por dos técnicos

profesionales, que desconocían el protocolo de investigación.

Los niveles de cotinina en orina se midieron para confirmar la abstinencia a la nicotina utilizando un cromatógrafo de gases conectado a un espectrómetro de masas y sólo los niveles inferiores a 40 ng/ml fueron considerados como aceptables para confirmar la abstinencia a la nicotina. Para llevar a cabo lo anterior se utilizó el método de Hutchinson *et al.*, (1998), las mediciones fueron se realizadas en el Instituto de Investigaciones Atmosféricas por un técnico que desconocía el protocolo de la investigación.

Se consideró el inicio del sueño en la primera época tras 8 minutos continuos de sueño después de las "buenas noches". La LMOR desde el inicio del sueño se definió como el tiempo desde el inicio del sueño hasta las dos primeras épocas de sueño MOR (1 min). La LMOR desde la etapa 2 del sueño se definió como el tiempo desde la primera aparición de la etapa 2 del sueño hasta las dos primeras épocas de sueño MOR. La LMOR desde el inicio del sueño menos despertares se definió como el tiempo desde el inicio del sueño hasta las dos primeras épocas de sueño MOR menos las épocas de vigilia intermedias. La densidad del sueño MOR se definió como el número de movimientos oculares por minuto de sueño MOR. Las variables que muestran la arquitectura del sueño consideran el tiempo en cada etapa del sueño.

Para detectar las posibles diferencias en los parámetros de la arquitectura del sueño y los síntomas depresivos de los pacientes durante el

estudio, se compararon, mediante un Modelo Lineal Mixto, los datos basales de cada variable dependiente con las subsecuentes evaluaciones en abstinencia. De igual manera se examinaron las correlaciones entre las variables del sueño y los puntajes de la prueba HAM-D utilizando un Modelo de Regresión Lineal Mixto. Para ambos análisis se estableció un valor de  $p \leq .05$  como el nivel mínimo de significancia estadística.

## **Resultados**

Tras haber realizado un estudio exploratorio con 86 fumadores que acudieron a la Clínica contra el Tabaquismo del INER para conocer sus características generales, su estado de ánimo y patrones de sueño, antes y después de dejar de fumar, se seleccionó una muestra de 15 pacientes que reunían los criterios de inclusión para esta investigación. Conforme el estudio avanzó, en el segundo mes tres pacientes abandonaron el estudio, en el cuarto mes otro paciente dejó el estudio, y finalmente un paciente más abandonó el estudio en el sexto mes de las evaluaciones. Debido a las dificultades inherentes para renunciar al hábito de fumar, en este tipo de estudios longitudinales no sorprende la tasa de abandono del mismo.

Las evaluaciones de cotinina mostraron que sólo 7 de los pacientes que completaron el año de evaluaciones se mantuvieron en abstinencia y que los otros 8 sólo disminuyeron de manera considerable su consumo de tabaco, por lo tanto, se analizó a los pacientes de manera separada,

formando un grupo con aquellos que si se mantuvieron en abstinencia durante todas las evaluaciones y otro con los pacientes en abstinencia parcial y que fueron abandonando el estudio en distintos momentos (línea base n=8; 1<sup>er</sup> mes n=8; 2<sup>do</sup> mes n=5; 4<sup>to</sup> mes n=4; 6<sup>to</sup> mes n=3; 9<sup>no</sup> mes n=3 y 12<sup>vo</sup> mes n=3).

Varios parámetros del sueño se modificaron a lo largo de un año de evaluaciones, tanto en el grupo de pacientes en abstinencia como en el grupo de pacientes en abstinencia parcial, como se puede apreciar en las siguientes tablas:

	GRUPO EN ABSTINENCIA						
	MEDIA ± (ESM)						
	Línea base	Meses					
	1ro	2do	4to	6to	9no	12vo	
<b>Puntuación Hamilton</b>	5.86 ± (.99)	14.71 ± (2.31)***	15.43 ± (2.40)***	20.28 ± (1.51)***	18.86 ± (2.60)***	14.57 ± (2.92)***	14.57 ± (2.97)***
<b>Cotínina ng/ml</b>	1516.14 ± (437.10)	17.14 ± (8.08)***	22.86 ± (8.08)***	11.43 ± (7.38)***	11.43 ± (7.38)***	11.43 ± (7.38)***	5.71 ± (5.71)***
<b>Tiempo total de sueño (min)</b>	429.29 ± (15.85)	388.71 ± (26.86)*	416.78 ± (11.74)	421.36 ± (12.42)	396.71 ± (23.99)	418.28 ± (17.04)	398.00 ± (24.93)
<b>Latencia al inicio del sueño (min)</b>	18.36 ± (3.57)	30.36 ± (11.16)*	18.50 ± (2.86)	28.07 ± (5.78)'	15.00 ± (1.46)	13.57 ± (.64)	11.28 ± (1.91)
<b>Despertares</b>	26.28 ± (4.02)	37.57 ± (4.56)'	34.86 ± (3.87)	35.43 ± (5.41)	34.71 ± (8.17)	36.28 ± (4.89)	34.28 ± (6.00)
<b>Alertamientos</b>	126.28 ± (26.65)	130.86 ± (32.62)	153.71 ± (37.29)	111.00 ± (22.88)	116.86 ± (21.15)	118.28 ± (22.38)	155.71 ± (28.15)
<b>Eficiencia del sueño</b>	0.86 ± (.022)	0.78 ± (.052)*	0.86 ± (.024)	0.83 ± (.017)	0.81 ± (.046)	0.84 ± (.027)	0.81 ± (.046)
<b>Cambios de fase de sueño</b>	197.71 ± (9.47)	219.00 ± (16.52)	228.14 ± (18.86)	243.14 ± (24.04)*	213.71 ± (19.26)	228.14 ± (23.45)	216.28 ± (17.76)
<b>% Vigilia</b>	18.71 ± (3.51)	29.75 ± (10.92)	17.68 ± (3.09)	17.54 ± (2.73)	24.68 ± (8.90)	17.24 ± (4.95)	23.85 ± (9.20)
<b>% Etapa 1</b>	27.73 ± (2.71)	22.72 ± (3.64)	20.21 ± (2.14)**	16.94 ± (3.40)**	19.75 ± (2.66)**	21.98 ± (2.78)	25.59 ± (3.56)
<b>% Etapa 2</b>	48.49 ± (1.70)	57.75 ± (1.31)**	56.13 ± (1.58)*	62.02 ± (3.57)**	54.31 ± (2.22)'	56.05 ± (2.68)*	55.94 ± (3.20)*

% Etapas 3 y 4	11.77 ± (2.92)	5.36 ± (2.12)**	8.58 ± (2.27)	5.64 ± (1.70)**	6.86 ± (3.11)*	5.48 ± (2.29)**	5.59 ± (1.17)**
% Sueño MOR	11.97 ± (.96)	14.16 ± (1.28)	15.01 ± (.61) <sup>a</sup>	16.30 ± (1.46)*	19.04 ± (1.55)**	16.46 ± (1.34)*	13.70 ± (1.69)
Etapa 1 (min)	118.50 ± (11.96)	86.71 ± (14.95)**	84.84 ± (9.77)**	71.07 ± (14.39)**	77.64 ± (11.16)**	91.36 ± (11.62)*	101.78 ± (17.04)
Etapa 2 (min)	208.71 ± (11.55)	223.78 ± (15.34)	233.78 ± (7.54) <sup>a</sup>	257.93 ± (16.26)**	217.50 ± (18.82)	233.28 ± (11.50)	219.64 ± (11.43)
Etapa s 3 y 4 (min)	49.93 ± (11.90)	22.21 ± (9.33)**	35.36 ± (9.45)	24.50 ± (7.96)**	26.07 ± (12.30)*	23.64 ± (10.66)**	18.21 ± (5.19)**
Sueño MOR (min)	52.14 ± (5.47)	56.00 ± (7.11)	62.85 ± (3.63)	67.93 ± (5.56) <sup>1</sup>	75.50 ± 7.17)**	69.78 ± (8.00)*	55.07 ± (8.95)
Latencia a sueño MOR desde el inicio del sueño (min)	113.78 ± (18.56)	78.64 ± (15.97) <sup>1</sup>	61.78 ± (7.48)**	64.35 ± (9.60)**	89.28 ± (16.60)	67.07 ± (9.44)*	62.93 ± (18.49)**
Latencia a sueño MOR desde la etapa 2 del sueño (min)	107.57 ± (18.25)	68.36 ± (10.24) <sup>1</sup>	55.00 ± (6.17)**	60.28 ± (8.83)**	77.86 ± (17.64) <sup>a</sup>	58.78 ± (10.45)**	59.36 ± (19.02)**
Latencia a sueño MOR desde el inicio del sueño menos despertares (min)	90.28 ± (11.94)	52.21 ± (4.85) <sup>1</sup>	71.21 ± (17.63)	58.57 ± (8.25) <sup>1</sup>	79.93 ± (16.90)	58.71 ± (8.93) <sup>1</sup>	57.21 ± (17.60) <sup>1</sup>
Primer episodio MOR (min)	9.71 ± (2.36)	25.85 ± (5.06)**	15.64 ± (1.64)	11.85 ± (1.61)	19.79 ± (4.66) <sup>1</sup>	14.50 ± (3.78)	11.07 ± (2.72)
Densidad sueño MOR	8 ± (.53)	12 ± (.65)**	10 ± (.49)**	9 ± (.70)	11 ± (.58)	10 ± (.49)**	9 ± (.70)

\*\*\* ≤ .001

\*\* ≤ .01

\* ≤ .05

<sup>1</sup> ≤ .06

<sup>2</sup> ≤ .10

GRUPO EN ABSTINENCIA PARCIAL  
MEDIA ± (ESM)

	Línea base	Meses					
		1ro	2do	4to	6to	9no	12vo
Puntuación Hamilton	6.62 ± (.82)	17.00 ± (2.70)**	10.60 ± (3.31)*	13.75 ± (4.33)**	14.00 ± (4.72) <sup>a</sup>	12.33 ± (5.21)	11.33 ± (4.91)
Cotínina ng/ml	2035.62 ± (435.72)	507.12 ± 250.00)**	80.00 ± (20.00)**	109.80 ± (6.19)**	288.03 ± (239.77)**	350.83 ± (302.21)**	163.23 ± (63.23)**
Tiempo total de sueño (min)	435.12 ± (5.45)	416.25 ± (11.59)	389.40 ± (13.88) <sup>a</sup>	411.37 ± (14.03)	388.83 ± (30.74) <sup>1</sup>	437.66 ± (15.36)	366.16 ± (50.09)**
Latencia al inicio del sueño (min)	14.56 ± (3.02)	20.44 ± (4.46)	9.00 ± (2.22)	16.12 ± (4.49)	15.16 ± (3.37)	11.33 ± (3.18)	10.16 ± (4.47)
Despertares	26.28 ± (4.02)	37.57 ± (4.56)	34.86 ± (3.87)	35.43 ± (5.41)	34.71 ± (8.17)*	36.28 ± (4.89)	34.28 ± (6.00)
Alertamientos	126.28 ± (28.65)	130.86 ± (32.62)	153.71 ± (37.29)	111.00 ± (22.88)	116.86 ± (21.15)	118.28 ± (22.38)	155.71 ± (28.15)
Eficiencia del sueño	0.88 ± (.019)	0.84 ± (.026) <sup>a</sup>	0.86 ± (.015)	0.87 ± (.012)	0.84 ± (.029)	0.87 ± (.014)	0.84 ± (.045)
Cambios de fase de sueño	238.75 ± (10.06)	259.00 ± (9.81)	238.00 ± (14.63)	260.00 ± (25.50)	268.00 ± (15.95)	249.00 ± (46.52)	232.66 ± (24.60)
% Vigilia	13.50 ± (3.00)	18.83 ± (2.92)	18.18 ± (3.27)	18.40 ± (3.53)	21.80 ± (6.84)	14.87 ± (2.40)	23.60 ± (8.15)
% Etapa 1	24.59 ± (.66)	21.47 ± (2.73)	22.88 ± (3.39)	23.24 ± (3.70)	29.43 ± (3.00)	28.62 ± (5.70)	25.13 ± (7.19)
% Etapa 2	53.26 ± (2.00)	53.63 ± (1.71)	53.92 ± (2.31)	52.65 ± (1.62)	50.62 ± (2.90)	51.10 ± (3.26)	52.03 ± (9.34)



% Etapas 3 y 4	10.92 ± (2.27)	9.14 ± (1.94)	7.84 ± (2.56)**	7.30 ± (2.03)**	5.11 ± (2.56)**	6.46 ± (3.07)**	7.37 ± (1.61)*
% Sueño MOR	11.33 ± (.55)	15.76 ± (.62)**	15.34 ± (.53)*	14.33 ± (2.36) <sup>2</sup>	14.79 ± (2.57) <sup>2</sup>	13.84 ± (.90)	15.47 ± (3.18)*
Etapa 1 (min)	107.00 ± (3.10)	90.75 ± (11.44)	93.40 ± (13.81)	95.87 ± (16.04)	115.66 ± (18.09)	124.83 ± (24.99)	97.50 ± (33.58)
Etapa 2 (min)	231.31 ± (7.33)	228.06 ± (8.74)	224.80 ± (7.26)	224.50 ± (6.66)	197.33 ± (22.38) <sup>2</sup>	224.00 ± (18.99)	187.16 ± (35.38)**
Etapa s 3 y 4 (min)	47.87 ± (10.00)	39.50 ± (8.18)	32.40 ± (11.06)**	32.37 ± (10.60)**	19.33 ± (10.25)**	28.00 ± (13.65)*	25.83 ± (4.76)*
Sueño MOR (min)	49.25 ± (2.21)	64.06 ± (3.29)*	62.40 ± (1.64)*	58.75 ± (9.78)	56.50 ± (7.52)	60.83 ± (5.83)	55.66 ± (11.95)
Latencia a sueño MOR desde el inicio del sueño (min)	96.81 ± (5.07)	71.50 ± (6.13)*	64.60 ± (4.08)**	73.87 ± (8.31)*	95.83 ± (14.37)	75.00 ± (21.68)	69.50 ± (17.32)*
Latencia a sueño MOR desde la etapa 2 del sueño (min)	87.81 ± (5.95)	56.00 ± (4.25)*	60.10 ± (6.08)*	92.12 ± (24.17)	91.83 ± (13.05)	66.00 ± (22.78)	50.66 ± (24.18)*
Latencia a sueño MOR desde el inicio del sueño menos despertares (min)	88.75 ± (5.42)	61.75 ± (5.82)*	62.20 ± (3.70) <sup>2</sup>	81.75 ± (18.12)	72.83 ± (28.08)	46.33 ± (21.32)*	39.16 ± (18.07)**
Primer episodio MOR (min)	7.94 ± (1.46)	13.18 ± (3.05)	16.60 ± (2.80)*	12.37 ± (1.77)	18.66 ± (3.60)*	16.00 ± (5.53) <sup>2</sup>	11.00 ± (8.50)
Densidad sueño MOR	7 ± (.38)	8.75 ± (.37)**	8 ± (.55)**	7 ± (.71)	6 ± (.57)	5 ± (.57)**	6 ± (.57)

\*\*\* ≤ .001

\*\* ≤ .01

\* ≤ .05

<sup>1</sup> ≤ .06

<sup>2</sup> ≤ .10

Los cambios más importantes observados fueron los siguientes (los valores de t corresponden al coeficiente del Modelo Lineal Mixto):

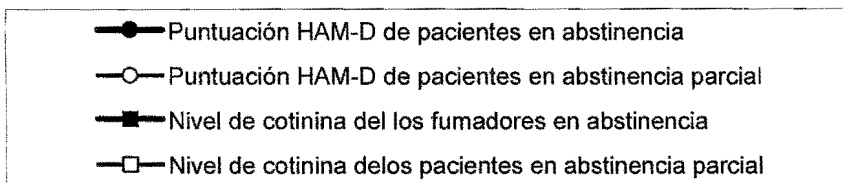
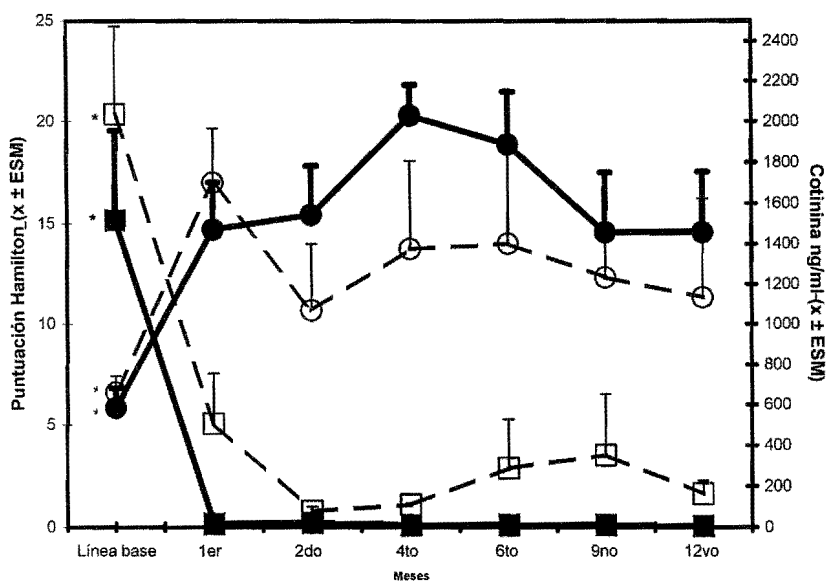
Las puntuaciones de la escala HAM-D de los pacientes en abstinencia incrementaron significativamente en relación a los datos basales en todas las evaluaciones subsecuentes: 1<sup>er</sup> ( t = 4.25, gl=36), 2<sup>do</sup> ( t = 4.59, gl=36), 4<sup>to</sup> ( t = 6.93, gl=36), 6<sup>to</sup> ( t = 6.24, gl= 36), 9<sup>no</sup> ( t = 4.18, gl=36) y 12<sup>vo</sup> ( t = 4.18, df=36) meses, mientras que las puntuaciones de la escala de HAM-D de los pacientes en abstinencia parcial sólo mostraron incrementos significativos con relación a los datos basales en el 1<sup>er</sup> ( t =5.26, gl=20 ), 2<sup>do</sup> ( t = 2.23, gl=20), 4<sup>to</sup> ( t = 3.01, gl=20) y 6<sup>to</sup> ( t = 2.37 gl= 20) meses de evaluaciones.

La puntuación del HAM-D también se examinó restándole a la calificación total el puntaje de los reactivos de sueño que conforman la prueba. El remover el puntaje aportado por dichos reactivos al HAM-D dichos reactivos no cambió los resultados de manera significativa con relación a los resultados obtenidos con la puntuación total del HAM-D para el grupo en abstinencia, excepto en el 1<sup>er</sup> mes de abstinencia, ya que no se encontró un aumento significativo con relación a los datos basales. En el grupo de abstinencia parcial, el único cambio significativo, fue lo opuesto, ya que se registró un incremento significativo de la puntuación con relación a los datos basales en el 1<sup>er</sup> mes.

Los reactivos del HAM-D que evalúan el sueño también se examinaron de manera independiente. Nuevamente, no se encontraron diferencias importantes con relación a los resultados obtenidos del análisis de la puntuación total del HAM-D, y al igual que los resultados de la evaluación del HAM-D menos el puntaje de los reactivos de sueño, el grupo en abstinencia no mostró un incremento significativo en el 1<sup>er</sup> mes con relación a los datos basales, y el grupo en abstinencia parcial sólo mostró un incremento significativo en el 1<sup>er</sup> mes de evaluaciones.

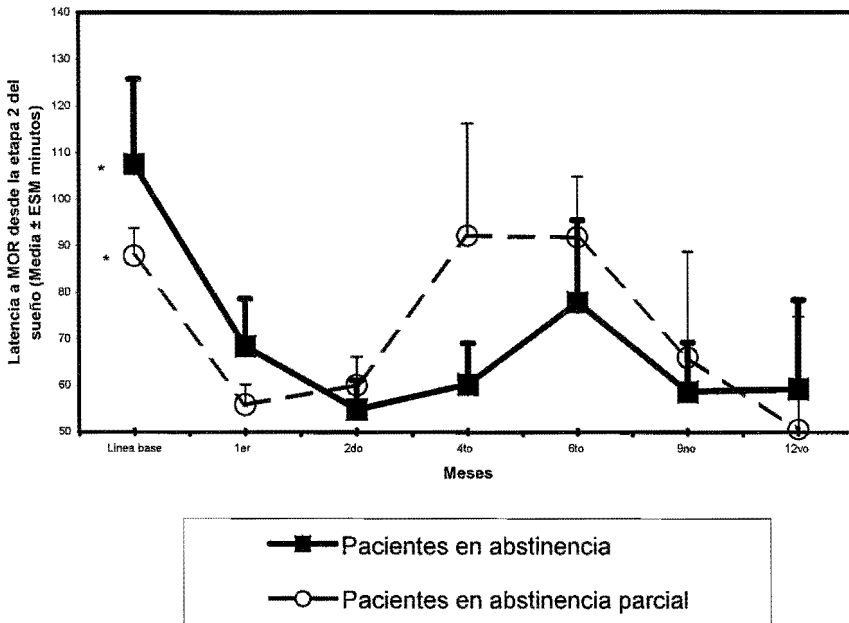
Tanto los pacientes en abstinencia como los pacientes en abstinencia parcial mostraron un decremento significativo del nivel de cotinina en orina con relación a los datos basales en todas las evaluaciones subsecuentes. Pacientes en abstinencia: 1<sup>er</sup> (  $t = -6.43$ ,  $gl = 36$ ), 2<sup>do</sup> (  $t = -6.41$ ,  $gl = 36$ ), 4<sup>to</sup> (  $t =$

-6.46,  $g| = 36$ ), 6<sup>to</sup> ( $t = -6.46$ ,  $g| = 36$ ), 9<sup>no</sup> ( $t = -6.46$ ,  $g| = 36$ ) y 12<sup>vo</sup> ( $t = -6.48$ ,  $g| = 36$ ). Pacientes en abstinencia parcial: 1<sup>er</sup> ( $t = -6.24$ ,  $g| = 20$ ), 2<sup>do</sup> ( $t = -6.00$ ,  $g| = 20$ ), 4<sup>to</sup> ( $t = -5.20$ ,  $g| = 20$ ), 6<sup>to</sup> ( $t = -4.41$ ,  $g| = 20$ ), 9<sup>no</sup> ( $t = -4.23$ ,  $g| = 20$ ) y 12<sup>vo</sup> ( $t = -4.76$ ,  $g| = 20$ ).



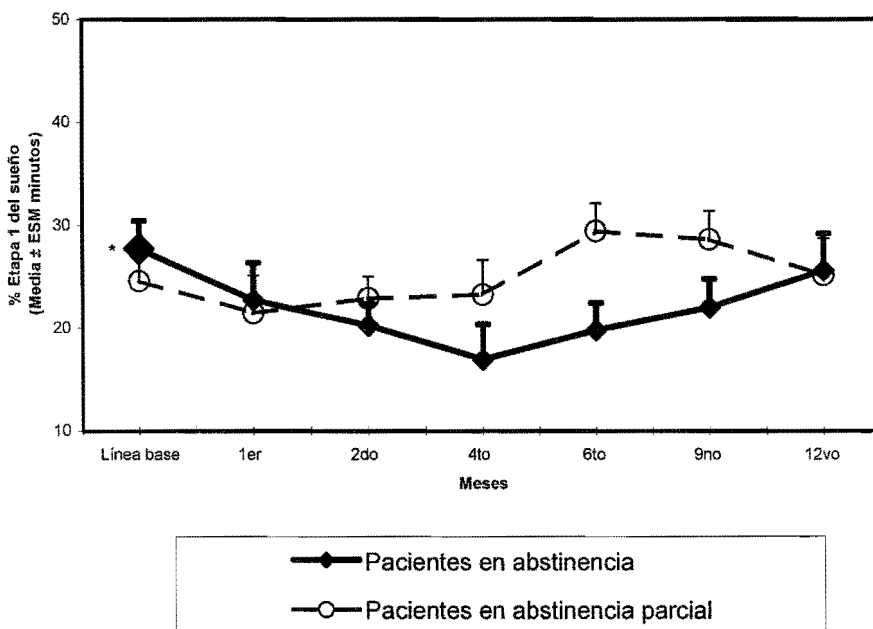
La LMOR fue estimada mediante tres parámetros distintos, LMOR desde el inicio del sueño, LMOR desde la etapa 2 del sueño, y LMOR desde el inicio el sueño menos despertares. Se encontraron cambios significativos en los tres distintos parámetros (ver tablas 1 y 2), sin embargo, la LMOR

desde la etapa 2 del sueño mostró decrementos significativos con relación a los datos basales en todas las evaluaciones del grupo en abstinencia excepto en el 6<sup>to</sup> mes de evaluaciones: 1<sup>er</sup> ( t = -2.17, gl= 36), 2<sup>do</sup> ( t = -2.91, gl= 36), 4<sup>to</sup> ( t = -2.61, gl= 36), 6<sup>to</sup> ( t = -1.64, gl= 36), 9<sup>no</sup> ( t = -2.70, gl= 36) y 12<sup>vo</sup> ( t = -2.66, gl= 36). Esta misma variable en el grupo de pacientes en abstinencia parcial, sólo mostró diferencias significativas entre los datos basales y el 1<sup>er</sup> ( t = -2.63 gl= 20) y 2<sup>do</sup> ( t = -2.11, gl= 20) meses de evaluaciones.

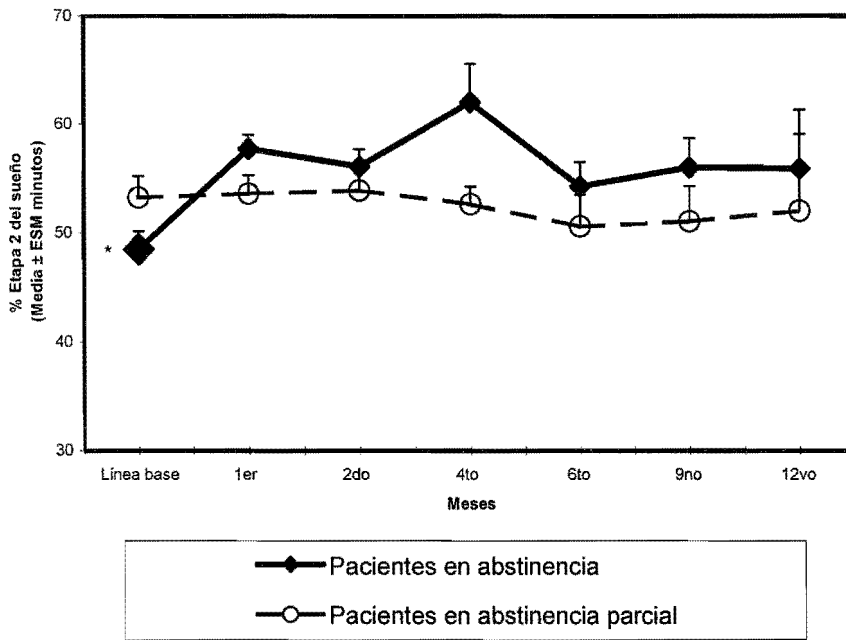


El porcentaje de etapa 1 del sueño mostró un decremento significativo con relación a los datos basales en el 2<sup>do</sup> ( t = -2.51, gl= 36), 4<sup>to</sup> ( t = -3.60, gl= 36), 6<sup>to</sup> ( t = -2.66, gl= 36) meses de abstinencia. Los pacientes en

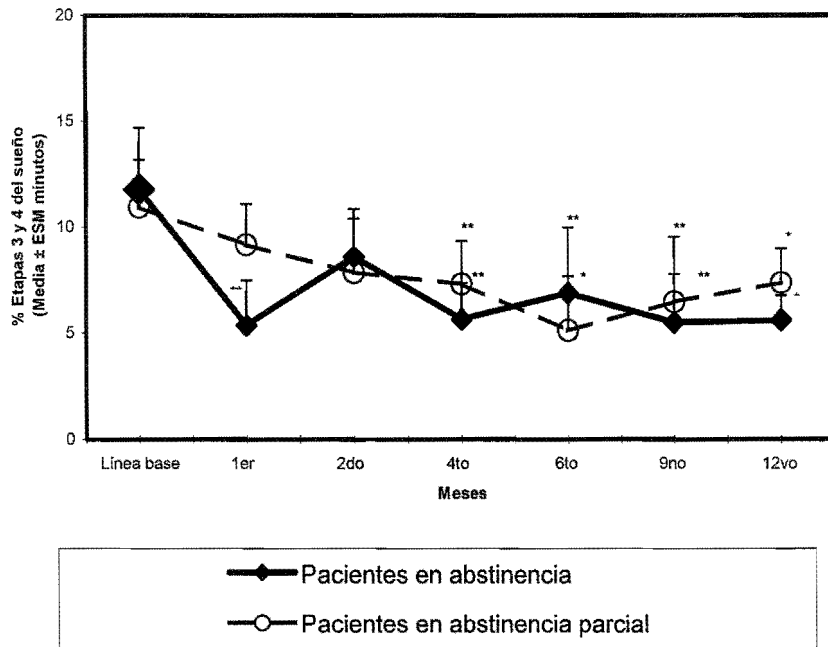
abstinencia parcial no manifestaron cambios significativos en esta variable del sueño.



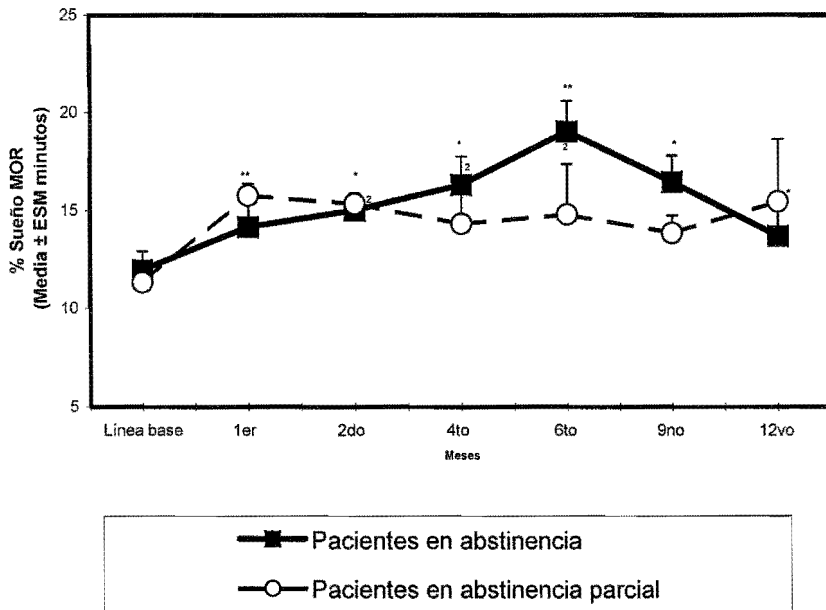
El porcentaje de etapa 2 del sueño incremento significativamente en relación a los datos basales en todas las evaluaciones en abstinencia, exceptuando el 6<sup>to</sup> mes: 1<sup>er</sup> ( t = 3.03, gl= 36), 2<sup>do</sup> ( t = 2.50, gl= 36), 4<sup>to</sup> ( t = 4.42, gl= 36), 6<sup>to</sup> ( t = 1.80, gl= 36), 9<sup>no</sup> ( t = 2.50, gl= 36) y 12<sup>vo</sup>( t = 2.43, gl= 36). No se detectaron cambios significativos de esta variable en el grupo de pacientes en abstinencia parcial.



El porcentaje de las etapas de sueño 3 y 4 disminuyó significativamente con relación a los datos basales en ambos grupos. Pacientes en abstinencia: 1<sup>er</sup> ( t = -3.08, gl= 36), 4<sup>to</sup> ( t = -2.95, gl= 36), 6<sup>to</sup> ( t = -2.37, gl= 36), 9<sup>no</sup> ( t = -3.03, gl= 36) y 12<sup>vo</sup>( t = -2.97, gl= 36) meses de abstinencia. Pacientes en abstinencia parcial: 2<sup>do</sup> ( t = -2.83, gl= 20), 4<sup>to</sup> ( t = -3.68, gl= 20), 6<sup>to</sup> ( t = -3.38, gl= 20), 9<sup>no</sup> ( t = -2.71, gl= 20) y 12<sup>vo</sup>( t = -2.25, gl= 20) meses de evaluaciones.



El tiempo total de sueño MOR también incrementó de manera significativa en el grupo de pacientes en abstinencia con relación a los datos basales en el 4<sup>to</sup> ( $t = 2.39$ ,  $gl=36$ ) 6<sup>to</sup> ( $t = 3.91$ ,  $gl=36$ ) y 9<sup>no</sup> ( $t = 2.46$ ,  $gl=36$ ) meses de abstinencia. Los pacientes en abstinencia parcial mostraron incrementos significativos en relación a los datos basales en el 1<sup>er</sup> ( $t = 3.13$ ,  $gl= 20$ ), 2<sup>do</sup> ( $t = 2.48$ ,  $gl= 20$ ) y 12<sup>vo</sup> ( $t = 2.16$ ,  $gl= 20$ ) meses de evaluaciones.



Utilizando un Modelo de Regresión lineal, examinamos la correlación entre cada variable del sueño, como variables independientes y los puntajes de la prueba de HAM-D como variable dependiente. De este análisis univariado, las siguientes variables resultaron significativas:

Etapa 1 del sueño (  $t = -3.51$ ,  $df=41$ ,  $p=.001$ ), tiempo total de sueño MOR (  $t=3.18$ ,  $df=41$ ,  $p=.002$ ), LMOR desde el inicio del sueño (  $t = -2.60$ ,  $df=41$ ,  $p=.01$ ), LMOR desde la etapa 2 del sueño (  $t = -2.88$ ,  $df=41$ ,  $p=.006$ ), LMOR desde el inicio del sueño menos despertares (  $t=-1.94$ ,  $df= 41$ ,  $p=.05$ ), cambios de fase de sueño (  $t=2.18$ ,  $df= 41$ ,  $p=.03$ ) y densidad total de MPR (  $t=2.04$ ,  $df=41$ ,  $p=.04$ ).



Los puntajes de las pruebas de HAM-D menos los puntajes de los reactivos de sueño también se correlacionan con las variables de sueño utilizando el mismo modelo de análisis estadístico. El análisis mostró en el grupo en abstinencia correlaciones significativas con la etapa 1 del sueño ( $t = -2.07$ ,  $df = 41$ ,  $p = .04$ ), el tiempo total de sueño MOR ( $t = 3.68$ ,  $df = 41$ ,  $p = .0007$ ), la latencia al sueño MOR desde el inicio del sueño ( $t = -2.97$ ,  $df = 41$ ,  $p = .005$ ), la latencia a sueño MOR desde la etapa 2 del sueño ( $t = -3.21$ ,  $df = 41$ ,  $p = .003$ ) y cambios de fase de sueño ( $t = 2.04$ ,  $df = 41$ ,  $p = .05$ ). En el grupo en abstinencia parcial no se encontraron correlaciones significativas.

De igual manera se examinó la correlación entre los reactivos de sueño del HAM-D y las variables del sueño. De nuevo, sólo el grupo en abstinencia mostró correlaciones significativas: Etapa 1 del sueño ( $t = -2.07$ ,  $df = 41$ ,  $p = .04$ ), tiempo total de sueño MOR ( $t = 2.82$ ,  $df = 41$ ,  $p = .0007$ ), la latencia al sueño MOR desde el inicio del sueño ( $t = -2.97$ ,  $df = 41$ ,  $p = .005$ ), la latencia a sueño MOR desde la etapa 2 del sueño ( $t = -2.28$ ,  $df = 41$ ,  $p = .003$ ) y cambios de fase de sueño ( $t = 2.04$ ,  $df = 41$ ,  $p = .05$ ).

## Discusión

Los principales hallazgos de este estudio indican que la abstinencia a la nicotina reduce la latencia a sueño MOR, el sueño de ondas lentas y la etapa 1 del sueño, al mismo tiempo que incrementa la etapa 2 del sueño, el sueño MOR y las puntuaciones de la escala de HAM-D, sugiriendo la posibilidad de que los fumadores crónicos mantienen bajo control sus síntomas depresivos mediante la utilización de la nicotina.

El análisis de la puntuación total del HAM-D al igual que análisis de la puntuación del HAM-D menos los puntajes de los reactivos de sueño, indican que los pacientes en abstinencia padecen una mayor sintomatología depresiva que los pacientes en abstinencia parcial. El análisis separado de los reactivos de sueño del HAM-D muestra también un incremento en las alteraciones del sueño del grupo en abstinencia.

El perfil de estos pacientes coincide con las alteraciones del sueño reportadas en investigaciones con pacientes deprimidos, tales como el acortamiento de la LMOR (< 60 min), reducción del sueño de ondas lentas e incrementos en el tiempo y la densidad del sueño MOR (Somosa y Mossman, 1989; Giles *et al.*, 1990; Armitage *et al.*, 1992; Kupfer y Reynolds, 1992; Benca *et al.* 1992; Armitage, 1995). El hallazgo en este estudio de una disminución en la etapa 1 del sueño difiere de resultados previos reportados en pacientes con depresión (Armitage *et al.*, 1992; Armitage, 1995). Sin embargo, ya se había reportado un incremento en esta etapa del sueño en

un estudio realizado en un grupo de jóvenes con depresión (Kupfer *et al.*, 1993).

Durante el primer mes de evaluaciones varios cambios significativos ocurrieron simultáneamente en la arquitectura del sueño de los pacientes en abstinencia, tales como incrementos en la latencia al inicio del sueño y la duración del primer periodo de sueño MOR y un decremento en la eficiencia del sueño. A pesar de que las tendencias de estos cambios se mantuvieron durante los siguientes meses, estos cambios no alcanzaron a ser significativos con relación a los datos basales. Estos resultados concuerdan con los reportes previos de estudios en pacientes con depresión (Giles, Roffwarg, Schlessler, y Rush, 1986; Krieg, Lauer, Hermle, von Bardeleben, Pollsmacher, y Holsboer, 1990; Armitage *et al.*, 1992; Armitage, 1995).

En casi todas las evaluaciones de los pacientes en abstinencia, la LMOR desde la etapa 2 del sueño fue significativamente más corta en relación con los datos basales. El pequeño incremento registrado en el 6<sup>to</sup> mes de abstinencia se debe a latencias inesperadamente altas obtenidas de tres pacientes, haciendo esta media más alta que el resto.

De igual forma, los resultados de este estudio coinciden con los reportes de investigaciones recientes donde se encontró que los pacientes con depresión severa incrementan su LMOR y mejoran su estado de ánimo con el uso de nicotina transdérmica (Salín- Pascual y Drucker- Colín, 1998; Haro y Drucker- Colín, 2004), sustentando así la hipótesis que sugiere que

los pacientes fuman a manera de automedicación contra los síntomas de la depresión (Pormerleau, 1997; Mihailescu y Drucker- Colín, 2000b).

Reportes previos de hallazgos polisomnográficos en pacientes con depresión han mencionado incrementos en la densidad del sueño MOR (Wichniak *et al.*, 2002), así como una duración prolongada del primer episodio MOR (Giles *et al.*, 1986), lo cual concuerda con los resultados de este estudio.

Los datos obtenidos del análisis de correlación entre las variables del sueño y las puntuaciones tanto totales como parciales del HAM-D indican que el tiempo total de sueño MOR, la LMOR desde el inicio del sueño, la LMOR desde la etapa 2 el sueño, la LMOR desde el inicio del sueño menos despertares, los cambios de fase de sueño y la densidad del sueño MOR están fuertemente asociadas con los síntomas depresivos.

Las evaluaciones de cotinina en orina por debajo de 40 ng/ml confirmo la abstinencia de 7 de los pacientes que concluyeron el año de evaluaciones. Los pacientes en abstinencia parcial mostraron descensos importantes, con relación a los datos basales, de sus niveles de cotinina principalmente en el 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> meses de evaluaciones. Estos descensos coinciden con las reducciones en su latencia a sueño MOR y su incremento en las puntuaciones de HAM-D.

En cuanto a la mayor participación de mujeres que de hombres en este estudio una posible explicación podría estar relacionada con el hecho de que

a pesar de que en México los hombres fuman más que las mujeres, 45.3% y 18% respectivamente (ENA, 2002), las mujeres buscan ayuda profesional para sus problemas de salud con el doble de frecuencia de lo que lo hacen los hombres. Además, la depresión es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (Caraveo *et al.*, 1997).

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación positiva entre el fumar y algunos trastornos psiquiátricos como la depresión, y una hipótesis que podría explicar dicha asociación, es la de que los fumadores se automedican con la nicotina para aliviar síntomas de ansiedad, depresión o psicosis. Los trastornos del estado de ánimo podrían ser primarios y revelarse con la abstinencia (Glass, 1990).

Se ha sugerido la posibilidad de que la exposición a la nicotina altera los circuitos que regulan el estado de ánimo dependiendo del estado en el que éste se encuentre. Entonces, la exposición crónica a la nicotina puede aumentar el riesgo de inestabilidad emocional en aquellos con un estado del ánimo basal estable, o estabilizar el estado de ánimo en las personas con inestabilidad emocional pre-existente (Shytle, Silver, Lukas, Newman, Sheehan, y Sanberg, 2002).

Para lograr comprender los factores neurobiológicos que provocan la vulnerabilidad a la adicción a la nicotina y a las recaídas se requiere de la integración de las neurociencias básicas, la psicología social, la psicología experimental y la psiquiatría. La Teoría de la Desregulación Hedónica

Homeostática indica que la adicción a la nicotina puede explicarse como un creciente ciclo de desregulación del sistema de recompensa del cerebro que resulta en el uso compulsivo de la droga y la pérdida de control sobre su consumo (Koob y Le Moal, 1997). Tal desregulación podría también facilitar el consumo de otras drogas, recientemente se reportó que, en jóvenes Mexicanos el consumo temprano de tabaco incrementa la probabilidad de uso de otras drogas (Medina-Mora, Peña-Corona, Cravioto, Villatoro, y Kuri, 2002).

En cuanto a la psicofarmacología de la adicción a la nicotina, es bien sabido que ésta interactúa con una variedad de nAChRs para facilitar la liberación de neurotransmisores como ACh, DA, NA, 5-HT, GABA y Glu, muchos de los cuales están involucrados en la mediación y modulación de diversos aspectos del comportamiento (Picciotto, 1998), además estos sistemas de neurotransmisores interactúan selectivamente (Armitage, Rush, Triviedi, Cain, y Roffwarg, 1994).

Algunos estudios conductuales indican que los nAChRs participan en funciones cerebrales complejas como la atención, la memoria y el aprendizaje, mientras que datos clínicos sugieren también su participación en la patogénesis de algunos trastornos neuropsiquiátricos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la depresión, etc. (Picciotto, 1998; Mihailescu y Drucker-Colín, 2000b). En relación a la depresión, se ha propuesto que la nicotina actúa

como un antidepresivo probablemente a través de los receptores colinérgicos nicotínicos (Semba *et al.*, 1998).

La depresión y sus trastornos del sueño asociados están vinculados con la síntesis de serotonina en el cerebro. La nicotina directamente aplicada a las neuronas del Núcleo Dorsal del Rafe (NDR), lugar donde se localiza el mayor número de neuronas serotonérgicas, provoca la liberación de serotonina de manera dosis dependiente, por lo tanto es posible que la acción de la nicotina en el sueño y el estado de ánimo sea ejercida indirectamente a través del sistema serotoninérgico (Mihailescu, Palomero-Rivero, Meade- Huerta, Masa- Flores, y Drucker- Colín, 1998). También se ha reportado que la acción de la nicotina sobre el sistema neurotransmisor de la serotonina esta relacionada con la regulación de los parámetros de sueño no MOR y del estado de ánimo (Thorsteinson, Gillin, Patten, Golshan, Sutton, Drummond, Clark, Kelsoe, y Rapaport, 2000). Los sistemas monoaminérgico y colinérgico interactúan para controlar las características del sueño MOR y la posible sintomatología depresiva (Mc Carley, 1982). Se sabe que el sueño MOR es parcialmente promovido por las neuronas colinérgicas, las cuales interactúan con neuronas serotonérgicas y noradrenergicas del tallo cerebral, siendo esta la razón por la cual se ha sugerido que la depresión y sus alteraciones del sueño asociadas, pueden estar relacionadas con la hipersensibilidad de los receptores colinérgicos del cerebro (Velázquez-Moctezuma *et al.*, 1990). Además, se ha reportado que la abstinencia a la



nicotina provoca un incremento en la sensibilidad de las neuronas serotoninérgicas del NDR hacia los agonistas de 5-HT 1A en ratas y que los antagonistas de 5-HT 1A atenúan la respuesta auditiva que se encuentra aumentada en las ratas debido a la abstinencia a la nicotina, sugiriendo que la sensibilidad incrementada de los sistemas receptores de 5-HT puede estar relacionada a los síntomas de la abstinencia a la nicotina (Rasmussen, Kallman, y Helton, 1997; Rasmussen y Czachura, 1997). La administración crónica de nicotina produce cambios en los niveles de serotonina y acetilcolina, lo cual explicaría los cambios en el estado de ánimo y la arquitectura del sueño de los fumadores en abstinencia (Mc Carley, *op cit*). Un fumador que se fuma una cajetilla diaria de cigarros le dosifica a su cerebro aproximadamente 73,000 dosis de nicotina al año. Mediante el uso crónico de la nicotina el cerebro se adapta incrementando su número de receptores nicotínicos, lo cual ayuda a entender la dificultad que enfrentan los fumadores al dejar de fumar (Le Houezec y Benowitz, 1991).

Sugerimos que para estudios posteriores se emplee una muestra más grande ya que las diferencias individuales de los pacientes podrían estar afectando los resultados. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio, a pesar de que se contó con una población pequeña debido a las dificultades inherentes de contar con un grupo mayor de pacientes con estas características, nos permiten sugerir que los fumadores crónicos en abstinencia manifiestan alteraciones del sueño e incrementos en su



sintomatología depresiva, los cuales podrían estar siendo mantenidos bajo control mediante el consumo de nicotina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adan, A., Prat, G., and Sánchez-Turet, M. (2004). Effects of nicotine dependence on diurnal variations of subjective activation and mood. *Addiction*, 98, 1599-1607.
- American Psychiatric Association (APA). (2001). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*. Ed. Masson S.A.
- Armitage, R., Roffwarg, H.P., Rush, A.J., Calhoun, J.S., Purdy, D.G., and Giles, D.E. (1992). Digital period analysis of sleep EEG in depression. *Biological Psychiatry*, 31: 52-68.
- Armitage, R., Rush, A. J., Triviedi, M., Cain, J., and Roffwarg, H.P. (1994) The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology*, 10: 123-127.
- Armitage, R. (1995) Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: Diagnostic implications. *Biological Psychiatry*, 37: 72-84.
- Armitage, R., and Hoffmann, R. (1997). Sleep Electrophysiology of Major Depressive Disorders. *Current Review of Mood and Anxiety Disorders*, 1: 139-151.
- Asnis, G.M., Haldbreich, U., Sachar, E.J., Nathan, R.S., Ostrow, L.C., Novacenko, H., Davis, M., Endicott, J., and Puig-Antich, J. (1983). Plasma cortisol secretion and REM period latency in adult endogenous depression. *The American Journal of Psychiatry*, 140: 750-753.
- Avery, D.H., Wildschijødtz, G., and Smallwood, R.G. (1986). REM

latency and core temperature relationships in primary depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74: 269-280.

- Barclay, L., and Kheifets, S. (1989). Tobacco use in Alzheimer's disease. *Progress in Clinical and Biological Research*, 317: 189-194.
- Barr, M., and Kiernan, J. (1994). *El sistema nervioso humano*. México. Ed. Harla.
- Bakker, E.M., Bocker, K.B., Van Hunsel, F., Van den Berg, M.C., and Kenemans, J.L. (2005). Acute effects of nicotine on attention and response inhibition. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 82(3): 539-548.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J. (1992) Sleep and Psychiatric Disorders. A Meta- analysis. *Archives of General Psychiatry*, 49: 651- 668.
- Benowitz, N.L., Porchet, H., Sheiner, L., and Jacob, P III. (1988). Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 44: 23-28.
- Benowitz, N.L., Jacob, P III., Fong I, and Gupta, S. (1994). Nicotine metabolic profile in man: Comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268:296-303.
- Boger, D.L., Patterson, J.E., and Jin, Q. (1998). Structural requirements

for 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor potentiation by the biologically active lipid oleamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95: 4102-4107.

- Boring, D.L., Berglund, B.A. and Howlett, A.C. (1996). Cerebrodine, arachidonyl-ethanolamide, and hybrid structures: potential for interaction with brain cannabinoid receptors. *Prostaaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 55 (3): 207-210.
- Breslau, N., Kilbey, M., and Andreski, P. (1992). Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiological study of young adults. *The American Journal of Psychiatry*, 149: 464-469.
- Breslau, N., Kilbey, M., and Andreski, P. (1993). Nicotine Dependence and Major Depression. New evidence from a prospective investigation. *Archives of General Psychiatry*, 50: 31-35.
- Breslau, N., Novak, S.P., and Kessler, R.C. (2004). Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biological Psychiatry*, 55: 69-76.
- Brioni, J.D., Decker, M.W., Sullivan, J.P., and Arneric, S.P. (1997). The pharmacology of (-) - nicotine and novel cholinergic channel modulators. *Advances in pharmacy*, 37: 153-214.
- Caraveo, J., Colmenares, E. Y Saldivar, G. (1999). Estudio clínico-epidemiológico de los trastornos depresivos. *Salud Mental* , V 22 :7-17.
- Carney, R.M., Freedland, K.E., Miller, G.E., and Jaffe, A.S. (2002).

Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 53: 897-902.

- Casasola, G.G., Alvarez-Sala, J.L., Marques, J.A., Sánchez-Alarcos, J.M., Tashkin, D.P., and Espinos, D. (2002). Cigarette smoking behavior and respiratory alterations during sleep in a healthy population. *Sleep and Breathing*, 6(12): 19-24.
- Cher, J.F., Cadogan, A.K., Mardsen, C.A., Fone, K.C.F., and Kendall, D.A. (1999). Modification of 5-HT<sub>2</sub> receptor mediated behavior in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology*, 38: 533-541 .
- Colrain, I.M., Trinder, J., and Swan, G.E. (2004). The impact of smoking cessation on objective and subjective markers of sleep: Review, synthesis, and recommendations. *Nicotine & Tobacco Research*, 6: 913-925.
- Corsi, M. (1983). *Psicofisiología del Sueño*. México. Ed. Trillas.
- Covey, L.S., Glassman, A.H., and Stetner, F. (1997). Major depression following smoking cessation. *American Journal of Psychiatry*, 154: 263-265.
- Covey, L.S., Glassman, A.H., and Stetner, F. (1998). Cigarette smoking and major depression. *Journal of Addictive Diseases*, 17: 35-46.
- Cravatt, B.F., Prospéro-García, O., Siuzdak, G., Gilula, N., Henriksen,

- S.J., Boger, D.L., and Lerner, R.A. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*, 268: 1506-1509.
- Davila, D.G., Hurt, R.D., Offord, K.P., Harris, C.D., and Shepard, J.W.Jr. (1994). Accute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150 (2): 469-74.
  - Delasnerie-Laupretre, N., Patois, E., Valatz, J.L., Kauffmann, F., and Alperovitch, A. (1993). Sleep, snoring and smoking in high school students. *Journal of Sleep Research*, 2(3): 138-142.
  - Dew, M. (1994). Psychosocial correlates and sequelae of electroencephalographic sleep in healthy elders. *Journal of Gerontology*, 49: 8-15.
  - Encuesta Nacional de Adicciones (ENA). (2002). Secretaría de Salud y Consejo Nacional Contra las Adicciones. [ En red]. Disponible en: [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)
  - Empson, J. (2002). *Sleep and dreaming. Third edition*. New York. Ed. Palgrave.
  - Escobedo, L.G., Kirch, D.G., and Anda, R.F. (1996). Depression and smoking initiation among US latinos. *Addiction*, 91(1): 113-119.
  - Fakhfakh, R., and Lagrue, G. (2002). Depression, tobacco dependence and nicotine. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 79: 65-72.

- Flynn, D.D., Mash, D.C. (1986). Characterization of L-(3H)nicotine binding in human cerebral cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. *Journal of Neurochemistry*, 47(6): 1948-1954.
- Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wang, G.J., Pappas, N., Logan, J., et al. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature*, 379 (6567): 733-736.
- Freedman, R., Adler, L.E., Bickford, P., Byerley, W., Coon, H., Cullum, C.M., Griffith, J.M., Harris, J.G., Leonard, S., Miller, C., et al. (1994). Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harvard review of psychiatry*, 2(4): 179-192.
- Fuxe, K., Janson, A.M., Janson, A., Andersson, K., Eneroth, P., and Agnati, L.F. (1990). Chronic nicotine treatment increases dopamine levels and reduces dopamine utilization in substantia nigra and in surviving forebrain dopamine nerve terminal systems after a partial diencephalic hemitranssection. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 341: 171-181.
- Gallezot, J.D., Bottlaender, M., Gregoire, M.C., Roumenov, D., Deverre, J.R., Coulon, C., Ottaviani, M., Dolle, F., Syrota, A., and Valette, H. (2005). In vivo imaging of human cerebral nicotinic acetylcholine receptors with 2-18f-fluoro-A-85380 and PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 46:240-247.
- García-García, F., and Drucker-Colín, R. (1999). Endogenous and

exogenous factors on sleep-wake cycle regulation. *Progress in Neurobiology*, 58: 297-314.

- García- Colunga, J., and Miledi, R. (1995). Effects of serotonergic agents on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92. 2919-2923.
- Greer, S. (1983). Cancer and the mind. *British Journal of Psychiatry*, 143: 535-543.
- Gilbert, D.G., Dibb, W.D., Plath, L.C., and Hiyane, S.G. (2000). Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology*, 37: 583-595.
- Gilbert, D.G., McClernon, J., Rabinovich, N., Sugai, C., Plath, L., Asgaard, G., Zuo, Y., and Huggenvik, J., Botros, N. (2004). Effects of quitting smoking on EEG activation and attention last for more than 31 days and are more severe with stress, dependence, DRD2 A1 allele, and depressive traits. *Nicotine and Tobacco Research*, 6: 249- 267.
- Giles, D.E., Roffwarg, H.P., Schlessler, M.A., and Rush, A.J. (1986). Which endogenous depressive symptoms relate to REM latency reduction? *Biological Psychiatry*, 21: 473-482.
- Giles, D.E., Roffwarg, H.P., Rush, A.J., and Guzick, D.S. (1990). Age-adjusted threshold values for reduced REM latency in unipolar depression using ROC analysis. *Biological Psychiatry*, 27: 841- 853.



- Gillin, J.C., and Borbely, A.A. (1985). Sleep: a neurological window on affective disorders. *Trends in Neurosciences*, 8 (12): 537-542.
- Gillin, J.C., Lardon, M., Ruiz, C., Golshan, S., and Salin-Pascual, R.J. (1994). Dose dependent effects of transdermal nicotine on early morning awakening and rapid eye movement sleep time in nonsmoking normal volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 14: 264-267.
- Glass, R.M. (1990). Blue mood, blackened lungs- depression and smoking. *The Journal of the American Medical Association*, 264: 1583-1584.
- Glassman, A., Helzer, J.E., and Covey, L.S. (1990). Smoking, smoking cessation and major depression. *The Journal of the American Medical Association*, 264: 1546-1594.
- Goldman, H.H. (1996). *Psiquiatría General*. México. Ed. El Manual Moderno.
- Goodman, and Gilman. (1996). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica V1*. México. Ed. Mc GrawHill.
- Greenbaum, L., Kanyas, K., Karni, O., Merbl, Y., Olender, T., Horowitz, A., Yakir, A., Lancet, D., Ben-Asher, E., and Lerer, B. (2006). Why do young women smoke? I. Direct and interactive effects of environment, psychological characteristics and nicotinic cholinergic receptor genes. *Molecular Psychiatry*, 11(3): 312-323.

- Greer, S. (1983). Cancer and the mind. *British Journal of Psychiatry*, 143, 535-543.
- Grobe, J.E., Perkins, K.A., Goettler-Good, J., and Wilson, A. (1998). Importance of environmental distractors in the effects of nicotine on short-term memory. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6: 209-216.
- Guzmán-Marín, R., Alam, N., Mihailescu, S., Szymusiak, R., McGinty, D., and Drucker- Colín, R. (2001). Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. *Brain Research*, 888: 321-325.
- Hall, S.M., Muñoz, R. y Reus, V.I. (1994). Cognitive- Behavioral Intervention Increases Abstinence Rates for Depressive- History Smokers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62 (1):141-146.
- Hall, S.M., Muñoz, R., and Reus, V.I. (1996). Mood management and nicotine gum in smoking treatment: A therapeutic contact and placebo-controlled study. *Consulting and Clinical Psychology*, 64: 1003-1009.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6: 278-296.
- Hatsukami, D.K., Hughes, J.R., Pickens, R.W., and Svikis, D. (1984). Tobacco withdrawal symptoms: an experimental analysis.

*Psychopharmacology (Berl)*, 84(2): 231-236.

- Haro, R., and Drucker- Colin R. (2004). A two year study on the effects of nicotine and its withdrawal on mood and sleep. *Pharmacopsychiatry*, 37: 1-7.
- Hilakivi, L.A., and Hilakivi, Y. (1987). Increased adult behavioral despair in rats neonatally exposed to desipramine or zimelidine: An animal model of depression. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 28: 367-369.
- Hitsman, B., Pingitore, R., Spring, B., Mahableshwarkar, A., Mizes, J.S., Segraves, K.A., Kristeller, J.L., and Xu, W. (1999). Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67: 547-554.
- Hiroaki, A., Suemaru, K., Gomita, Y. (2002). Neuronal nicotinic receptors and Psychiatric disorders: functional and behavioral effects of nicotine. *Japanese Journal of Pharmacology*, 88: 133-138.
- Howson, A.L., Batth, S., Ilivitsky, V., Boisjoli, A., Jaworski, M., Mahoney, C., and Knott, V.J. (2004). Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *European psychiatry*, 19(2): 102-112.
- Hutchinson J., Tizabi Y., and Taylor R. 1998. Rapid method for the simultaneous measurement of nicotine and cotinine in urine and serum by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography*

B, 708: 87-93.

- Jamner, L.D., Girdler S.S., Shapiro, D., and Jarvik, M.E. (1999a). Pain inhibition, nicotine, and gender. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6: 96-106.
- Jamner, L.D., Shapiro, D., and Jarvik, M.E. (1999b). Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: ambulatory study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7: 454-463.
- Janowsky, D.S., Davis, J.M., El-Yousef, M.K., and Sekerke, H.J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, ii: 632-635.
- Ke, L., Eisenhour, C.M., Bencheerif, M, and Lukas, R. (1998). Effects of Chronic Nicotine Treatment on Expression of Diverse Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes. I. Dose- and Time- Dependent Effects on Nicotine Treatment. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(2): 825-840.
- Kirch, D.G., Alho, A.M., and Wyatt, R.J. (1988). Hypothesis: a nicotine-dopamine interaction linking smoking with Parkinson's disease and tardive dyskinesia. *Cellular and molecular neurobiology*, 8(3): 285-291.
- Koob, G.F., & Le Moal, M. (1997). Drug Abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation. *Science*, 278: 52-58.

- Krieg, J.C., Lauer, C.J., Hermle, L., von Bardeleben, U., Pollsmacher, T., and Holsboer, F. (1990). Psychometric, polysomnographic, and neuroendocrine measures in subjects at high risk for psychiatric disorders: preliminary results. *Neuropsychobiology*, 23: 57–67.
- Kupfer, D.J., Spiker, D.G., and Coble, P.A. (1981). Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *American Journal of Psychiatry*, 138: 429-434.
- Kupfer, D.J., and Reynolds, C.F III. (1992). *Sleep and affective disorders*. In Paykel, E.S. (ed). *Handbook of Affective Disorders, second edition*. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Kupfer, D.J., Ehlers, C.L., Frank, E., Grochocinski, V.J., McEachran, A.B., and Buhari, A. (1993). Electroencephalographic sleep studies in depressed patients during long- term recovery. *Psychiatry Research*, 49:121-138.
- Lai, I; Hong, Ch., and Tsai, S. (2001). Association study of nicotinic-receptor variants and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 66 (1): 79-82.
- Le Houezec, J., Benowitz, N.L. (1991). Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clinics in chest medicine*, 12(4): 681-699.

- Leonard, S., Adams, C., Breese, C.R., Adler, L.E., Bickford, P., Byerley, E., Coon, H., Griffith, J.M., et al. (1996). Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22: 431-445.
- Levin, E.D., Conners, C.K., Sparrow, E., Hinton, S.C., Erhardt, D., Meck, W.H., Rose, J.E and March, J. (1996). Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 123: 55-63.
- Levin, E.D., Conners, C.K., Silva, D., Canu, W., and March, J.(2001). Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp.of Clinical Psychopharmacology*, 9(1):83-90.
- Levin, E.D. (2002). Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *Journal of neurobiology*, 53(4): 633-640.
- Levin, E.D., McClernon, F.J., and Rezvani, A.H. (2005). Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*, 12: 1-17.
- López, L. (1986). *Anatomía Funcional del Sistema Nervioso*. México. Ed. Limusa.
- Lukas, R.J., Ke, L., Bencherif, M., and Eisenhour, C.M. (1996). Regulation by nicotine of its own receptors. *Drug Development Research*, 38: 136-148.

- Mamede, M., Ishizu, K., Ueda, M., Mukai, T., Iida, Y., Fukuyama, H., Saga, T., and Saji, H. (2004). Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with 123I-5IA SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 45: 1458-1470.
- Marks, M.J, Burch, J.B., and Collins, A.C. (1983). Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226 (3): 817-825.
- Mc Callum, S.E., Parameswaran, N., Bordia, T., Fan, H., Tyndale, R.F., Langston, J.W., Mc Intosh, J.M., and Quick, M. (2006). Increases in alpha 4 but not alpha3/alpha6 nicotinic receptor sites and functions in the primate striatum following chronic oral nicotine treatment. *Journal of neurochemistry*, 96(4): 1028-1041.
- Mc Carley, R.W. (1982). REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms. *American Journal of Psychiatry*, 139 (5): 5655-5700.
- Medina-Mora, M.E., Peña-Corona, M.P., Cravioto, P., Villatoro, J. y Kuri, P. (2002). Del tabaco al uso de otras drogas: ¿el uso temprano de tabaco aumenta la probabilidad de usar otras drogas? *Salud pública de México*, 44: 109-115.
- Meltzer, H., and Lowy, M. (1987). The serotonin hypothesis of depression. En: *Psychopharmacology: the third generation of progress* (Meltzer H, ed), pp 513-526. New York: Raven.

- Meunier, J., and Shvaloff, A. (1999). *Neurotransmisores, 2° edición*. Buenos Aires. Ed. Polemos
- Mihailescu, S., Palomero- Rivero, M., Meade- Huerta, P., Masa Flores, A., and Drucker- Colín, R. (1998). Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *European Journal of Pharmacology*, 360, 31-36.
- Mihailescu, S., and Drucker- Colín R. (2000a). Nicotine and Brain Disorders. *Acta Pharmacologica Sinica*, 21(2): 97-104
- Mihailescu, S., and Drucker- Colín, R. (2000b). Nicotine, Brain Nicotinic Receptors, and Neuropsychiatric Disorders. *Archives of Medical Research*, 31:131-144.
- Min, S.K., Moon, I.W., Ko, R.W., Shin, H.S.(2001). Effects of transdermal nicotine on attention and memory in healthy elderly non-smokers. *Psychopharmacologia*, 159(1):83-88.
- Modell, S., Ising, M., Holsboer, F., and Lauer, C.J. (2002). The Munich Vulnerability Study on Affective Disorders: stability of polysomnographic findings over time. *Biological Psychiatry*, 52 (5): 430-437.
- Modell, S., Ising, M., Holsboer, F., and Lauer, C.J. (2005). The Munich Vulnerability Study on Affective Disorders: Premorbid Polysomnographic Profile of Affected High-Risk Probands. *Biological Psychiatry*, 58(9):694-699.
- Murillo-Rodríguez, E., Martínez-Vargas, M. y Navarro, L. (2000).



Endocannabinoides y sueño. *Tópicos en psiquiatría biológica*. México.

UAM y la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica.

- Murphy, J.M., Horton, N.J., Monson, R.R., Laird N.M., Sobol, A.M., and Leighton, A.H. (2003). Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County Study. *The American Journal of Psychiatry*, 160: 1663-1669.
- Murray, E.J. (1991). Beneficial effects of nicotine. *British Journal of Addiction*, 86: 571-575.
- Nordberg, A. (2001). Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: Therapeutic implications. *Biological Psychiatry*, 49: 200-210.
- Organización Mundial de la Salud. (2005). [ En red]. Disponible en: <http://www.who.int>
- Perkins, K.A. (1996). Sex differences in nicotine versus nonnicotine reinforcement as determinants of tobacco smoking. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 4: 166-177.
- Picciotto, M.R. (1998). Common aspects of action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend*, 51: 165-172.
- Picciotto, M.R., Caldarone, B.J., King, S.L., and Zachariou, V. (2000). Nicotine receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 22: 451-465.
- Pomerleau, O.F., Tirk, D.C., and Fertig, J.B. (1984). *Addictive Behavior*, 9: 265-271.

- Pomerleau, C.S., and Pomerleau, O.F. (1992). Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacology*, 108: 460-465.
- Pomerleau, O.F., Downey, K.k., Stelson, F.W., and Pomerleau, C. S., (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7: 373.
- Pomerleau, C.S. (1997). Co-factors for smoking and evolutionary psychobiology. *Addiction*, 92(4): 397-408.
- Pomerleau, C.S; Marks, J.L., and Pomerleau, O.F. (2000). Who gets what symptom? Effect of psychiatric cofactor and nicotine dependence on patterns of smoking withdrawal symptomatology. *Nicotine and Tobacco Research*, 2(3): 275-280.
- Prorise, G., Bonnet, M., Berry, R., and Dickel, M. (1994). Effects of abstinence from smoking on sleep and daytime sleepiness. *Chest*, 105 (4):1136-1141.
- Rasmussen, K., Kallman, M.J., and Helton, D.R. (1997). Serotonin-1A antagonists attenuate the effects of nicotine withdrawal on the auditory startle response. *Synapse*, 27: 145-152.
- Rasmussen, K., Czachura, J.F. (1997). Nicotine withdrawal leads to increased sensitivity of serotonergic neurons to the 5-HT 1A agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology (Berl)*, 133: 343-346.
- Rechtschaffen, A., and Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology: techniques and scoring system of sleep stages of human

subjects. Los Angeles, California: UCLA Brain Information Service and Brain Research Institute.

- Rieder, A., Kunze, U., Groman, E., Kiefer, I., and Shoberberger, R. (2001). Nocturnal sleep-disturbing nicotine craving: a newly described symptom of extreme nicotine dependence. *Acta Medica Austriaca*, 28(1): 21-22.
- Riemann D., Hohagen F., Bahro M., and Berger, M. (1994). Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 243: 279-290.
- Rose, J.E., and Corrigal, W.A. (1997). Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences. *Psychopharmacology (Berl)*, 130: 28-40.
- Rose, J.E., Behm, F.M., Westman, E.C., Mathew, R.J., London, E.D., Hawk, T.C., Turkington, T.G., and Coleman, R.E. (2003). PET studies of the influences of nicotine and neural systems in cigarette smokers. *American journal of psychiatry*, 160(2): 323-333.
- Rosenzweig, M.R., and Leiman, A.I. (1992). *Psicología Fisiológica*. España. Ed. McGraw-Hill.
- Salín- Pascual, R., de la Fuente J.R., Galicia-Polo, L., and Drucker-Colín, R. (1995). Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in

nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology*, 121: 476-479.

- Salin- Pascual, R., and Drucker- Colin R. (1998). A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport*, 9: 57-60.
- Sansores, R., y Espinoza, M. (1999). *Programa Cognitivo Conductual de la Clínica para dejar de Fumar*. México. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Sargent, P.B., (1993). The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 403-443.
- Secretaría de Salud y Asistencia (2002). Servicios de Salud Mental. [ En red]. Disponible en: <http://www.ssa.gob.mx>
- Semba, J., Mataka, Ch., Yamada, S., Nankai, M., and Toru, M. (1998). Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biological Psychiatry*, 43(5):388-391.
- Schulz, D.W., and Zigmond, R.E. (1998). Neuronal bungarotoxin blocks the nicotine stimulation of endogeneous dopamine release from rat striatum. *Neuroscience Letters*, 98: 310 -316.
- Shytle, R.D., Silver, A.A., Lukas, R.J., Newman, M.B., Sheehan, D.V., and Sanberg, P.R. (2002). Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Molecular Psychiatry*, 7: 525-535.

- Soldatos, C.R., Kales, J.D. Scharf, M.B., Bixler, E.O., and Kales, A. (1980). Cigarette smoking associated with sleep difficulty. *Science*, 207(4430): 551-553.
- Somoza, E., and Mossman, D. (1989). Optimizing REM latency as a diagnostic test for depression using receiver operating characteristic analysis and information theory. *Biological Psychiatry*, 29: 990- 1006.
- Soria, R., Stapleton, J.M., Gilson, S.F., Sampson-Cone, A., Henningfield, J.E., and London, E.D. (1996). Subjective and cardiovascular effects of intravenous nicotine in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, 128: 221-226.
- Stage, K.B., Glassman, A.H., and Covey, L.S. (1996). Depression after smoking cessation: case reports. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57: 467-469.
- Thorsteinson, H.S., Gillin, J.C, Patten, C.A., Golshan, S., Sutton, L.D., Drummond, S., Clark, C.P., Kelsoe, J., and Rapaport, M. (2000). The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 24: 350-358.
- Tomkins, D.M., and Sellers, E.M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal*, 164: 817-821.

- Toth, E., Visi, E.S., and Lajtha, A. (1993). Effect of nicotine on levels of extracellular amino acids in regions of the rat brain in vivo. *Neuropharmacology*, 32: 827-832.
- Torres, M. (1995). *Evaluación de depresión en pacientes esquizofrénicos aplicando la escala de depresión de Hamilton y correlación con otras escalas de depresión. Tesina de Especialidad en Psiquiatría*. México. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Tripathi, H.L., Martín, B.R., y Aceto, M.D.(1982). Nicotine-induced antinoception in rats and mice: correlation with nicotine brain levels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 221: 91-96.
- Uriarte, V. (1992). *Psicopatología Básica Moderna*. México. Ed. Sianex.
- Vázquez-Palacios, G., Bonilla-Jaime, H. & Velázquez-Moctezuma, J. (2004). Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depresión induced by neonatal treatment with clomipramine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29: 39-46.
- Vázquez-Palacios, G., Bonilla-Jaime, H. & Velázquez-Moctezuma, J. (2005). Antidepressant-like effects of the acute and chronic administration of nicotine in the rat forced swimming test and its interaction with fluoxetine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78:165-169.

- Velásquez- Moctezuma, J., Shalauta, M.D., Gillin, J.C., and Shiromani, P.J. (1990). Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sep. *Neuroscience Letters*, 115: 265-268.
- Vogel, G.W., Traub, C., and Ben-Horin, P. (1968). The effects of sleep deprivation on depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 18: 301-311.
- Vogel, G.W., Buffenstein, A., Minter, K., and Hennessey, A. (1990). Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14: 49-63.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.S., and Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular psychiatry*, 9(6): 557-569.
- Watkins, S.S., Koob, G.F., and Markou, A. (2000). Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine & Tobacco Research*, 2:19-37.
- Wetter, D.W., Fiore, M.C., Baker, T.B. y Young, T.B. (1995). Tobacco withdrawal and nicotine replacement influence objective measures of sleep. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63: 658-667.
- Wetter, D.W., Carmack, C.L., Anderson, C.B., Moore, C.A., Cinciripini, P.M., & Hirshkowitz, M. (2000). Tobacco withdrawal signs and symptoms among women with and without a history of depression. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 8(1), 88-96.

- Whitehouse, P.J., Martino, A.M., Marcus, K.A., Zweig, R.M., Singer, H.S., Price, D.L., and Keller, K.J. (1988). Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Archives of neurology*, 45(7): 722-724.
- Wichniak, A., Antczak, J., Wierzbicka, A., & Jernajczyk, W. (2002). Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 62, 243-250.
- Woodson, p.p., et al. (1982). Effects of nicotine on the visual evoked response. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 17: 915-920.
- Wolter, T.D., Hauri, P.J., Schroeder, D.R., Wisbey, J.A., Croghan, I.T., Offord, K.P., Dale, L.C., and Hurt, R.D. (1996). Effects of 24 hr nicotine replacement on sleep and daytime activity during smoking cessation. *Preventive Medicine*. 25(5): 601-610.
- Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic Ach receptors. *Trends in Neuroscience*, 20: 92-98.
- Wu, J.C., and Bunney, W.E. (1990). The biological basis of antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 147: 14-21.
- Zieske, L.A. (1998). Depression, somatic perception and nicotine dependence: Relationship to smoking activity among smokers in an acupuncture clinic. *Dissertation Abstracts International: Section B: the Sciences & Engineering*, 58(12-B): 6526.



**Tabla 1**

**PROGRAMACIÓN DE LAS EVALUACIONES DE SUEÑO**

PACIENTE	PRE ABST.	1 MES ABST.	2 MES ABST.	4 MES ABST.	6 MES ABST.	9 MES ABST.	(12 MES ABST.)
1 M	OCT 2001	NOV 2001	DIC 2001	FEB 2002	ABR 2002	JUL 2002	OCT 2002
2 M	OCT 2001	NOV 2001	DIC 2001	FEB 2002	ABR 2002	JUL 2002	OCT 2002
3 M	NOV 2001	DIC 2001	-----	-----	-----	-----	-----
5 H	SEPT 2002	OCT 2002	4NOV 2002	ENE 2003	3MAR 2003	9JUN 2003	8SEPT 2003
6 M*	SEPT 2002	OCT 2002	NOV 2002	ENE 2003	3MAR 2003	9JUN 2003	8SEPT 2003
7 M*	OCT 2002	12NOV 2002	12DIC 2002	10FEB 2003	7ABR 2003	7JUL 2003	6OCT 2003
8 M*	OCT 2002	NOV 2002	16DIC 2002	9JUN 2003	14ABR 2003	28JUL 2003	3 NOV 2003
9 M	OCT 2002	NOV 2002	11DIC 2002	-----	-----	-----	-----
10 H	OCT 2002	NOV 2002	11DIC 2002	10FEB 2003	-----	-----	-----
11 M*	5NOV 2002	16DIC 2002	ENE 2003	3MAR 2003	26MAY 2003	11AGST 2003	10NOV 2003
13 H	ENE 2003	17FEB 2003	-----	-----	-----	-----	-----
14 M*	ENE 2003	17FEB 2003	10MAR 2003	5MAY 2003	14JUL 2003	13OCT 2003	12ENE 2004
15 H*	ENE 2003	17FEB 2003	10MAR 2003	5MAY 2003	14JUL 2003	13OCT 2003	12ENE 2004
16 M*	19FEB 2003	17MAR 2003	14ABR 2003	9JUN 2003	11AGST 2003	3NOV 2003	4FEB 2004
17 H	19FEB 2003	17MAR 2003	-----	-----	-----	-----	-----

M = Mujer  
H = Hombre

\* Pacientes en abstinencia

## **Anexo 1**

### **Estudio exploratorio de las características generales, los patrones de consumo y el estado de ánimo de los fumadores que acuden la Clínica Contra el Tabaquismo del INER**

#### **INTRODUCCIÓN**

El objetivo de este estudio es el de conocer las características generales, los patrones de consumo y el estado de ánimo de los fumadores que asisten al tratamiento para dejar de fumar que se imparte en la Clínica Contra el Tabaquismo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), se realizaron entrevistas estructuradas y evaluaciones psicológicas individuales a los pacientes antes y después del tratamiento.

#### **MÉTODO**

##### **Sujetos**

Se entrevistó a 86 pacientes que cursaron el Tratamiento Contra el Tabaquismo de la Clínica del INER durante el primer semestre del año 2002.

## **Instrumentos**

Para la evaluación del estado de ánimo de los pacientes se utilizó la escala Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D) de 21 reactivos, la cual mide la severidad del padecimiento en adultos, en variables como: síntomas somáticos, insomnio, trabajo y pérdida de interés, estado de ánimo, culpa, retardo psicomotor, agitación, ansiedad, insight y suicidio (Hamilton, 1967). Las características generales y los patrones de consumo se evaluaron mediante un cuestionario para recabar información como: número de cigarrillos consumidos diariamente, prevalencia de trastornos psiquiátricos y/o físicos, consumo de antidepresivos, utilización de Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN) durante el tratamiento, y si habían logrado o no dejar de fumar.

## **Procedimiento**

Las evaluaciones tanto el estado de ánimo como de las características generales y los patrones de consumo de los fumadores, se realizaron antes y después del tratamiento de manera individual. Éstas las realizaron dos psicólogas que desconocían el protocolo de este estudio.

El tratamiento contra el tabaquismo del INER tiene una duración de cinco semanas en las cuales los pacientes se incorporan a 10 sesiones de psicoterapia grupal de 90 minutos (dos veces por semana).

La información general y de patrones de consumo de los fumadores se analizó mediante estadísticas descriptivas. Las evaluaciones del estado de ánimo pre y post tratamiento se analizaron mediante la prueba *t* de student.

## **RESULTADOS**

La edad de los pacientes que asistieron al tratamiento contra el tabaquismo del INER oscila entre los 20 y los 72 años, con una media de edad de 46 años  $\pm$  26 años. El 64% de éstos tiene entre 21 y 50 años de edad, siendo el grupo de edad de mayor frecuencia el de 41 a 50 años. El 42% de los pacientes fueron mujeres y el 58% hombres (36 mujeres y 50 hombres).

El 48% de los fumadores reportaron haberse iniciado en el tabaquismo entre los 11 y los 15 años de edad, siendo los 17 años de edad la edad media de inicio en el tabaquismo. Los principales motivos de inicio en el tabaquismo reportado fueron la curiosidad (36%), seguido por la imitación (23%) y la presión de los amigos (20%).

En cuanto al número de años fumando, el 79% de los pacientes reportó haber fumado por más de 21 años. El 74% de los pacientes reportaron fumar entre 10 a 29 cigarros diarios, mientras que el 53% reportó fumar más de 20 cigarros diarios. La media del número de años fumando fue de 28 años.

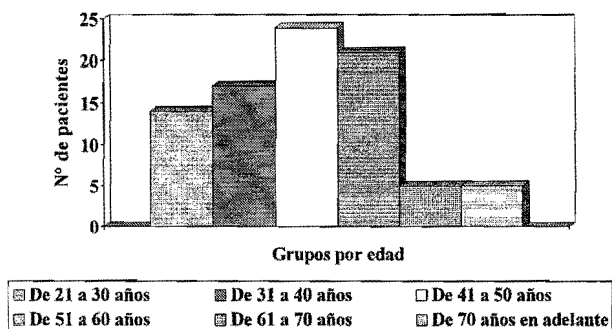
El 48% de los pacientes no reporto padecimientos físicos evidentes. Los padecimientos físicos más reportados fueron los gástricos (13%) y los circulatorios/cardíacos (11%). En relación a los trastornos psiquiátricos y/o psicológicos el 78% de los pacientes reportó no padecer ningún trastorno, sin

embargo el 16% de los pacientes reportó algún grado de depresión (diagnosticada por un psiquiatra). El 11% de los pacientes reportaron consumir antidepresivos.

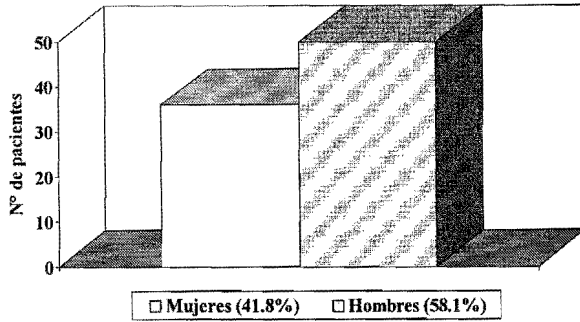
El 82% de los pacientes dejó de fumar al concluir el tratamiento, el 1% no lo logró y el 16% desertó en algún momento del tratamiento. El 38% de los pacientes utilizó algún tipo de TRN.

Se encontraron diferencias significativas ( $t = 3.81, p \leq .001$ ) en el estado de ánimo de los pacientes antes y después del tratamiento. En la evaluación del estado de ánimo de los paciente pre-tratamiento se registró una media de 14.14 puntos en la escala de Hamilton y al concluir el tratamiento la media fue de 9 puntos.

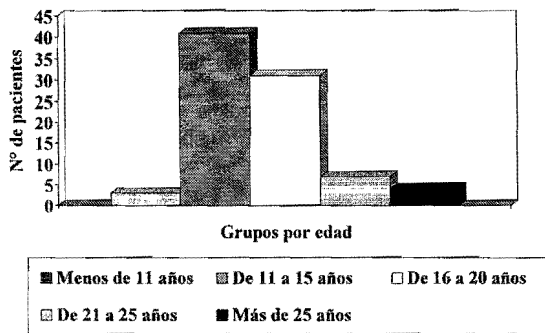
## Edades



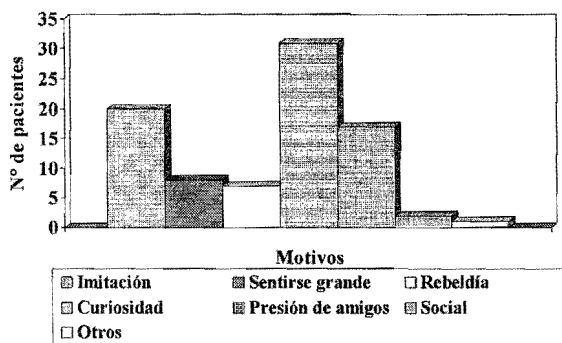
## Sexo



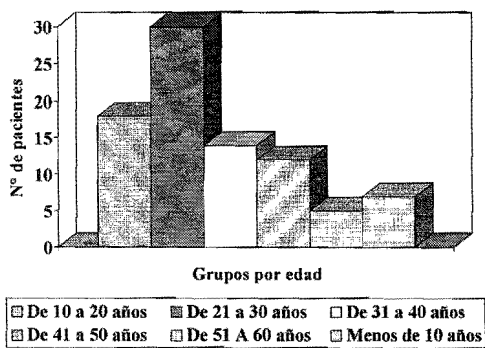
## Edad de inicio en el tabaquismo



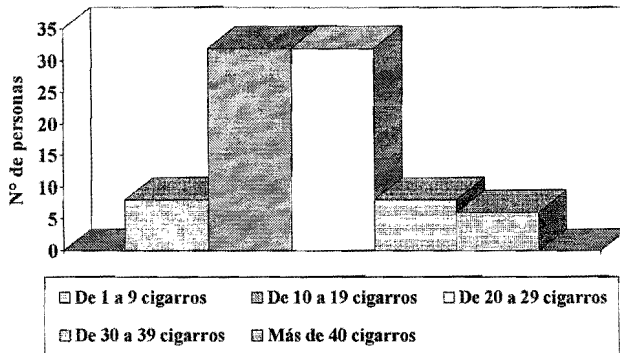
## Motivo de inicio en el tabaquismo



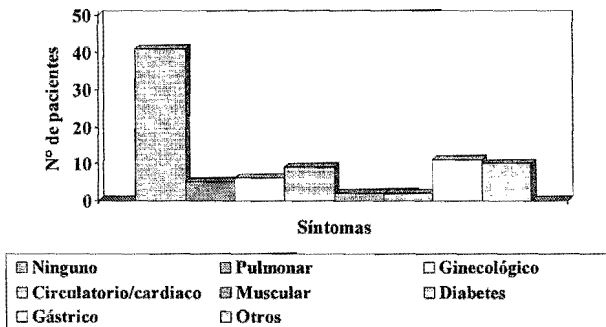
## Número de años fumando



## Número de cigarros que fuman al día

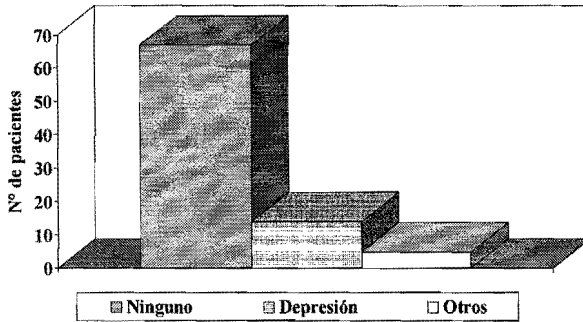


## Síntomas clínicos evidentes

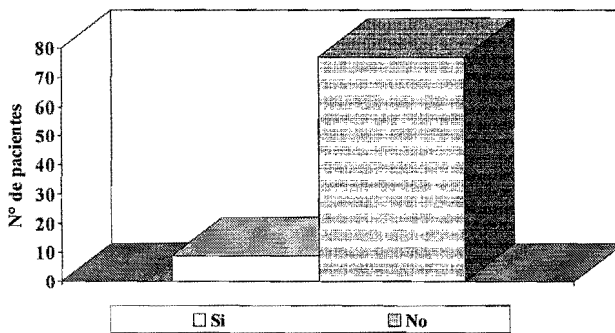




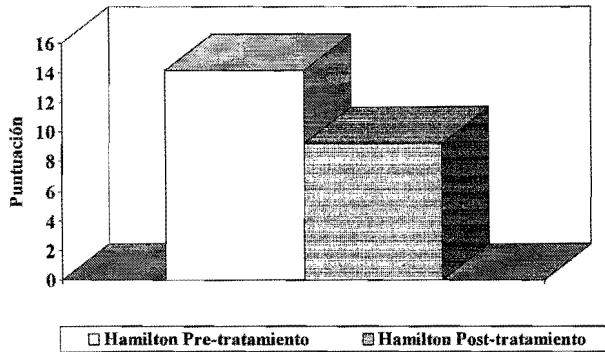
## Padecimientos psiquiátricos/psicológicos



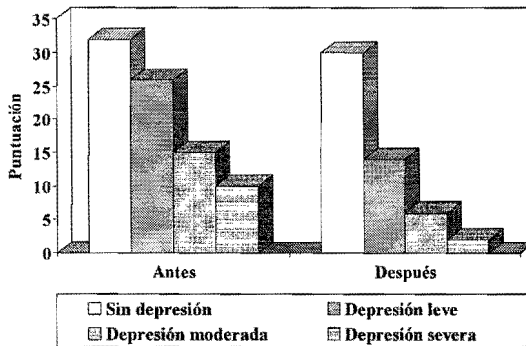
## Consumo de antidepresivos



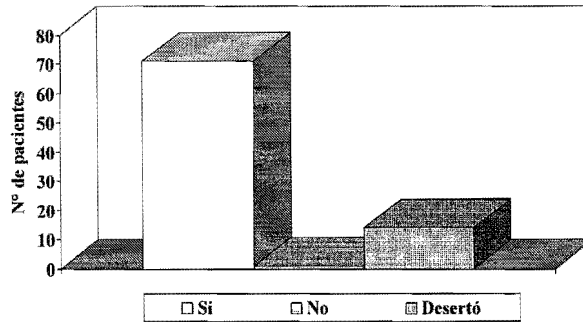
## Medias de las puntuaciones de la escala de Hamilton



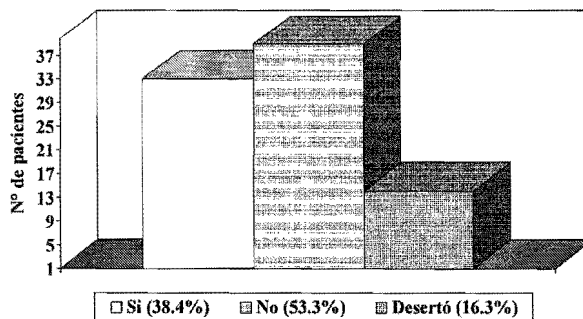
## Niveles de depresión antes y después del tratamiento según la escala de Hamilton



## Éxito con el tratamiento para dejar de fumar



## Uso de Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN) para lograr dejar de fumar



## **DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio nos indican que la terapia contra el tabaquismo impartida en el INER tiene éxito de manera inmediata para lograr que los pacientes dejen de fumar. Además el estado de ánimo de los pacientes mejora al concluir el tratamiento. El registro de un efecto positivo en el estado de ánimo de los pacientes podría explicarse debido a un incremento en su autoestima como consecuencia del hecho de haber logrado dejar de fumar, al apoyo emocional tanto del terapeuta como del grupo terapéutico, al consumo de antidepresivos, o a la utilización de TRN.

Debido a que no se realizaron evaluaciones fisiológicas para confirmar la abstinencia de los pacientes existe la posibilidad de que a pesar de los pacientes reportaron haber dejado de fumar, no lo hayan hecho del todo.

Hasta ahora se desconocen los efectos de la abstinencia a la nicotina sobre el estado de ánimo de los fumadores a largo plazo, cuando los pacientes se encuentren libres de nicotina, sin los reforzadores sociales, ni el apoyo emocional del grupo terapéutico y/o del terapeuta. Por lo que se requiere de estudios que evalúen el estado de ánimo de los fumadores en abstinencia durante periodos prolongados. De igual manera será necesario realizar evaluaciones de sangre u orina para confirmar la abstinencia de los pacientes.