



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**ANÁLISIS NEUROPSICOLÓGICO DE FUNCIONES EJECUTIVAS EN
FUMADORES**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

VALERI NOÉ DÍAZ

TUTOR

DR. FELIPE CRUZ PÉREZ, FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN, FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MTRO. FERNANDO VÁZQUEZ PINEDA, FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MTRO. GERARDO ORTIZ MONCADA, FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MTRA. IRMA ZALDIVAR MARTINEZ, FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MÉXICO, D.F. JUNIO 2015



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.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

CAPITULO 1. USO Y ABUSO DE SUBSTANCIAS

- 1.1 Conceptos generales de adicción: abuso, dependencia, uso de drogas6
- 1.2 Circuitos cerebrales asociados con el consumo de drogas.....13
- 1.3 Genética.....15

CAPITULO 2. NEUROFISIO-FARMACOLOGIA DE LA NICOTINA

- 2. 1 Tabaco.....15
- 2. 2 Implicaciones de la adicción al tabaco: Adicción al tabaco, Nicotina, Epidemiología, Aspectos psicológicos de la adicción al tabaco, Aspectos fisiológicos de la nicotina, Regulación a la alza.....17
- 2.3 Neuropsicología del tabaquismo.....27

CAPITULO 3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES

- 3.1 Definición de Funcionamiento Ejecutivo.....31
- 3.2 Estructura y función de los lóbulos frontales.....36
- 3.3 Vías y neuroquímica de los lóbulos frontales.....39
- 3.4 Funcionamiento Ejecutivo, Estudios de Imagen y Tabaquismo..... 42

CAPITULO 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....44

CAPITULO 5. MÉTODO.....45

CAPITULO 6. RESULTADOS.....53

CAPITULO 7. DISCUSIÓN.....65

CAPITULO 8. CONCLUSIONES.....70

REFERENCIAS

RESUMEN

Antecedentes. El impacto que tiene el consumo del tabaco sobre el cuerpo humano no es selectivo. En diferente forma y en distintos niveles afecta a todos los órganos del cuerpo, el cerebro y su funcionamiento no son la excepción. Existen estudios previos neuropsicológicos que han examinado el impacto de fumar sobre el funcionamiento cerebral. Sin embargo, existen controversias sobre los cambios en un mismo individuo antes de dejar de fumar y después de haber pasado por el periodo de abstinencia. El objetivo de este trabajo es evaluar el Funcionamiento Ejecutivo de personas fumadoras antes y después de un periodo de 6 meses de abstinencia al tabaco.

Material y métodos. Se realizó una selección dentro de una población de 344 pacientes fumadores, excluyendo pacientes enfermos con diabetes, hipertensión y EPOC; con escolaridad menor al bachillerato y pacientes que estuvieran en tratamiento farmacológico con impacto sobre sistema nervioso central, por lo que fueron evaluados antes de dejar de fumar; 29 pacientes sanos de entre 35 y 70 años de edad, de los cuáles 11 pacientes dejaron de fumar por un período de 6 meses y fueron evaluados en ese momento. La valoración se realizó con la prueba de Funcionamiento Ejecutivo Delis-Kaplan que consta de 9 subpruebas siendo su correlato neuroanatómico los lóbulos frontales.

Resultados. Se observaron cambios significativos principalmente en memoria de trabajo, velocidad motora, formación de conceptos y solución de problemas después de 6 meses de haber dejado de fumar.

Conclusiones. Al dejar de fumar, el cerebro de los pacientes muestra cambios positivos en algunas funciones ejecutivas después de un periodo de abstinencia

INTRODUCCIÓN.

El tabaquismo es la causa número uno de muertes y enfermedades que se pueden prevenir en el mundo (Jha & Pet, 2014). Aunque si bien, se han descrito una gran cantidad de órganos y sistemas que se ven afectados al fumar (Murray, Phil y López, 2013), existen controversias acerca del daño (Durazzo, Meyerthoff & Nixon; 2010) o beneficio (Ernest, Heishman, Spurgeon & London, 2001; Rusted, Sawyer, Jones, Trawley & Marchant, 2009) que fumar puede tener sobre el funcionamiento cognoscitivo. Por un lado, algunos de los beneficios son argumentados o justificados a partir del impacto sobre procesos de memoria y atención mediados por vías colinérgicas (Mansvelder, Aerde, Couey & Brussaard, 2006) y/o por el uso terapéutico a partir de la naturaleza de algunos padecimientos, como la enfermedad de Parkinson, (Ricinny, 2013; Hancock, et al. 2007). Por el otro lado, parte del daño, se ha observado en estudios longitudinales (Almeida, et al. 2011) donde este impacto considerado como benéfico es a corto plazo (Rusted, et al. 2009). Haciendo evidente, a través del tiempo, que con exposición continua al tabaco, de la misma manera que en la afectación en la función de otros órganos, el daño es lento y progresivo en el cerebro. Esto, desencadenando una serie de cambios y deterioro cognoscitivo (Almeida, et al. 2011, Fried, Watkinson & Gray, 2008).

A pesar de las controversias que existen hay estudios que nos han permitido conocer el papel que juegan los lóbulos frontales, sus conexiones y su funcionamiento en las adicciones y específicamente en el tabaquismo (Zhang, et al. 2011). Sin embargo, la inconsistencia en los hallazgos en la literatura sobre el impacto de fumar sobre el Funcionamiento Ejecutivo podría estar asociada a factores confusores inherentes a la metodología (Paul, et al. 2006), ya que la mayoría de los estudios incluyen a pacientes con otras comorbilidades, mismas que por sí solas estas asociadas a deterioro cognitivo, como la diabetes o la hipertensión (Crane, et al. 2013, Gifford, et al. 2013).

De la misma manera, las mediciones que se realizan suelen ser con solo algunas subpruebas o tareas de Funcionamiento Ejecutivo, pudiendo tener baja sensibilidad para detectar la interacción significativa entre fumar y estos procesos (Sakurai & Kanazawa, 2002). No existe un estudio que haya examinado el Funcionamiento Ejecutivo en una población adulta fumadora sin comorbilidades y con una batería neuropsicológica completa, por lo que el objetivo de este trabajo es aportar sobre el impacto y/o los cambios en el Funcionamiento Ejecutivo en dos cortes de tiempo, existiendo tabaquismo activo y después de haber pasado 6 meses de abstinencia, así como la comparación de dicho funcionamiento entre fumadores y no fumadores. Esto, en una población de adultos que no presenta comorbilidades que pudieran afectar dicho funcionamiento y a partir de los hallazgos derivados de la aplicación de una batería neuropsicológica completa de Funcionamiento Ejecutivo.

CAPITULO 1 USO Y ABUSO DE SUBSTANCIAS

1. 1 Conceptos generales de adicción: abuso, dependencia, uso de drogas

El abuso de drogas puede enmarcarse dentro de lo que se ha llamado adicción; dicho término puede ser aplicado para el uso de fármacos legales, drogas ilícitas o drogas consideradas como “suaves”. Éstas últimas son sustancias como el café, el alcohol, el chocolate o el tabaco. El término “adicción” deriva del vocablo latino *addicere*, que significa “condenar” (Próspero, 2014) y refiere a un desorden crónico (Koob & Volkow; 2009) y a un conjunto de trastornos (Corominas, Roncero, Bruguera & Casas; 2007) que llevan a un estado físico y psicológico, resultado de la interacción entre una droga y el organismo, (Webster, 2001; Inciardi & McElrath, 2014) éste, caracterizado por la compulsión de buscar y tomar alguna droga (Koob & Volkow; 2009), lo que conocemos como dependencia, con el fin de obtener sus efectos y/o evitar los síntomas que produce su abstinencia (Webster, 2001), así como un desinterés hacia conductas, experiencias y placeres alternativos que antes habían formado parte del individuo afectado. Todo ello, a pesar de las consecuencias extraordinariamente negativas del consumo (Corominas, et al. 2007; DSM-V, 2013).

La adicción se caracteriza principalmente por dos cosas: la primera, la pérdida del control cuando se trata de limitar el consumo de dicha(s) droga(s); y la segunda, el surgimiento de un estado emocional negativo, siendo éste expresado por irritabilidad, ansiedad, disforia, etcétera, cuando existe ausencia de la(s) droga(s) (DSM-V, 2013). Al conceptualizarla como un desorden, vemos que mueve la impulsividad hacia la compulsión y termina en un círculo de adicción que compromete principalmente tres estadios: Preocupación/anticipación, intoxicación y, al retirarse la administración de la droga, se observan los efectos negativos. Los estadios de la adicción incluyen el Refuerzo Positivo en la etapa de intoxicación, el Refuerzo Negativo del consumo de drogas para evitar un estado emocional negativo (por ejemplo, disforia, ansiedad e irritabilidad), que surge cuando se retira la administración de la droga, y el Refuerzo Condicionado

asociado con la etapa de la preocupación (Koob & Simon, 2009; Koob, 2009). (Figura 1).

Figura 1: Diagrama que muestra los tres estadios de la adicción.



Figura 1: Muestra el diagrama del círculo de la adicción: preocupación y anticipación, intoxicación y efectos negativos al estar en abstinencia. Adaptado de G. Koob & E. Simon, 2009, *Journal of Drug Issues*, p.115–132.

Al haber exposición crónica a una droga, se desarrolla la adicción; ésta viene acompañada de déficits cognoscitivos, emocionales y conductuales. Pero no todas las personas se ven afectadas al mismo extremo o de la misma manera. Para que una adicción se desarrolle deben existir diversos factores: entre ellos, una previa vulnerabilidad y una configuración especial de los mecanismos neurobiológicos que inducen, con facilidad, los procesos neuroadaptativos y de plasticidad neuronal característicos de la adicción (Corominas, et al. 2007), ya que cada droga produce diferentes patrones desadaptativos, debido a la exposición crónica a la misma (Koob & Volkow; 2009). Por lo anterior, es importante tomar en cuenta el marco que planean Koob y Volkow, de modelos animales. Si bien no existe un modelo animal de la adicción que pueda imitar plenamente la condición humana, los modelos animales nos permiten la investigación de los elementos específicos del proceso de la adicción a las drogas.

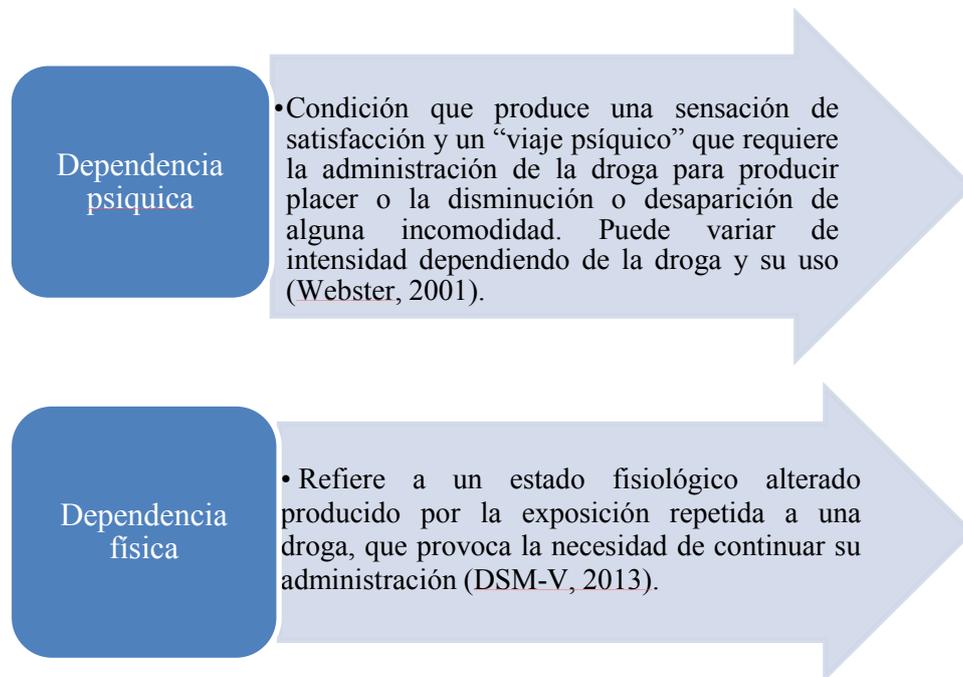
Estos modelos pueden definir los elementos de los diferentes sistemas, constructos psicológicos, tales como el Refuerzo Positivo y Negativo, y los modelos de diferentes etapas del Ciclo de la Adicción (Koob & Simon, 2009). Se ha estudiado la autoadministración intravenosa y se han observado cambios en los efectos de reforzamiento e incentivos de las drogas, seguidos de acceso e inducción extendido de dependencia, incluyendo incremento en el rango de respuesta, incremento de la inducción de la droga y aumento de la resistencia a los castigos en los que el animal pueda soportar la aversión al obtener la droga. La auto-administración de drogas en los animales responde bien con aquellos modelos con alto potencial de abuso de drogas en los seres humanos y la auto-administración vía intravenosa es considerado como un modelo animal que ayuda en la predicción de personas con “potencial” para el abuso de drogas (Koob & Simon, 2009). Así, vemos que existen distintos factores (en éste caso farmacológicos) para diferenciar entre uso y abuso de drogas. No es lo mismo consumir una droga únicamente los fines de semana que consumir droga una vez al mes. Las consecuencias y patrones pueden variar (Webster, 2001).

Ahora bien, al hablar de adicción debemos definir términos que van de la mano y que forman parte de la misma, como lo son la dependencia, el Síndrome de Abstinencia y la Tolerancia (DSM-V, 2013; Próspero, 2014).

Tolerancia a las drogas, refiere a la disminución de la sensibilidad a la droga como consecuencia del consumo continuo (Inciardi & McElrath, 2014) o la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. También como consecuencia de la administración continua de un fármaco (Próspero, 2014). Esta necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia es para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado de la misma (Benowitz, 2010; DSM-IV-TR, 2002).

Dependencia a las drogas. Este término se define como el estado psicológico y físico, resultado de la interacción entre una droga y un organismo y se caracteriza

por la búsqueda continua o periódica de la droga para obtener sus efectos físicos o evitar las molestias de su ausencia (Webster, 2001; Inciardi & McElrath, 2014). En este estado el uso de una droga adquiere mayor importancia que otros actos que el sujeto valoraba anteriormente (DSM-V, 2013; Próspero, 2014).



Para poder considerar que alguien presenta dependencia a las drogas, se deben presentar ciertos criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud o por la Asociación Estadounidense de Trastornos Mentales. Los síntomas y criterios para la dependencia que plantea el DSM-IV-TR (Tabla1) y el CIE-10¹ (Tabla 2) para dependencia a la Nicotina² son:

¹ Los criterios diagnóstico se establecen a partir del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición) y el CIE-10 (International Classification of Diseases, 10ª edición). El primero utilizado primordialmente en el continente americano mientras que el segundo es más recurrido en países europeos.

² Como cada droga presenta diversas manifestaciones y los criterios establecidos pueden llegar a variar. Por los fines de éste trabajo solo se mencionará los criterios de nicotina. dependencia a la Nicotina.

Tabla 1. Criterios de dependencia al tabaco de la Asociación Estadounidense de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR, 2002).

Criterios DSM-IV-TR	
Criterio uno	Tolerancia El grado en el que se desarrolla tolerancia varía ampliamente según la sustancia. Muchos sujetos fumadores consumen más de 20 cigarrillos al día, una cantidad que les hubiera producido síntomas de toxicidad cuando empezaron a fumar.
Criterio dos	Abstinencia
Criterio tres	El sujeto puede expresar el deseo persistente de regular o abandonar el consumo de la sustancia. En algunos casos habrá un historial previo de numerosos intentos infructuosos de regular o abandonar el consumo de la nicotina.
Criterio cuatro	Nos indica que es posible que el sujeto dedique mucho tiempo a obtener la sustancia, a tomarla y a recuperarse de sus efectos. La gran cantidad de tiempo que se gasta en el consumo de la sustancia queda muy bien reflejado en el hecho de fumar en cadena. Puesto que se dispone con rapidez y facilidad de la Nicotina, al estar legalizada, es

Criterio cinco	raro que se gaste mucho tiempo en obtenerla. Algunos casos de dependencia de sustancias, todas las actividades de la persona giran virtualmente en torno a la Nicotina. Importantes actividades sociales, laborales o recreativas pueden abandonarse o reducirse debido su consumo.
Criterio seis	El sujeto puede abandonar las actividades familiares o recreativas, con tal de consumir la sustancia en privado o estar más tiempo con amigos que compartan el hábito por el cigarro. Los sujetos pueden no asistir a actividades sociales, laborales recreativas cuando se dan en lugares donde está prohibido fumar. A pesar de reconocer la implicación del tabaco un problema tanto psicológico como fisiológico, como padecer bronquitis o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la persona continúe fumando a pesar de conocer los problemas médicos que acarrea.
Criterio siete	El aspecto clave en la evaluación de este criterio no es la existencia del problema, sino más bien la imposibilidad de abstenerse del consumo de la sustancia, a pesar de ser consciente de las dificultades que ésta causa.

Tabla 2. Criterios de dependencia al tabaco de la Organización Mundial de la Salud) (CIE-10, 1992).

Criterios CIE-10	
Criterio uno	Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir una sustancia.
Criterio dos	Disminución de la capacidad para controlar el consumo de una sustancia o alcohol, unas veces para controlar el comienzo del consumo y otras para poder terminarlo para controlar la cantidad consumida.
Criterio tres	Síntomas somáticos de un Síndrome de Abstinencia cuando el consumo de la sustancia se reduzca o cese, cuando se confirme por: el Síndrome de Abstinencia característico de la sustancia; o el consumo de la misma sustancia con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
Criterio cuatro	Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de la sustancia para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.
Criterio cinco	Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de la sustancia.
Criterio seis	Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, tal y como daños hepáticos por consumo excesivo de alcohol, estados de ánimo depresivos consecutivos a períodos de consumo elevado de una sustancia o deterioro cognitivo secundario al consumo de la sustancia.

El tercer concepto es el **Síndrome de Abstinencia**, que es un cambio de comportamiento desadaptativo, con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos, que tiene lugar cuando la concentración de una sustancia, en la sangre o en los tejidos, disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades. Después de la aparición de los desagradables síntomas de abstinencia, el sujeto toma la sustancia a lo largo del día para eliminarlos o aliviarlos. Los síntomas de abstinencia varían mucho según la clase de sustancia.

Los signos y síntomas de la abstinencia de la Nicotina se presentan casi siempre aunque en ocasiones son más difíciles de detectar (DSM-IV-TR, 2001). Los síntomas de

abstinencia son principalmente los opuestos a los efectos de la propia droga. Están originados por mecanismos compensatorios y aparecen al cesar bruscamente el consumo de alguna droga (DSM-V, 2013). Para poder decir que una persona presenta el Síndrome de Abstinencia, existen criterios establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V, 2013) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(CIE-10, 1992).

Los criterios que marca el DSM-V para abstinencia son:

- A. Consumo de Nicotina durante al menos algunas semanas.
- B. Interrupción brusca o disminución de la cantidad de Nicotina consumida, seguida a las 24 horas por cuatro (o más) de los siguientes signos:
 - (1) Estado de ánimo disfórico o depresivo
 - (2) Insomnio
 - (3) Irritabilidad, frustración o ira
 - (4) Ansiedad
 - (5) Dificultades de concentración
 - (6) Inquietud
 - (7) Disminución de la frecuencia cardíaca
 - (8) Aumento del apetito o del peso
- C. Los síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Los criterios que marca la OMS (CIE-10, 1992) para abstinencia son:

- A. Los síntomas somáticos varían de acuerdo con la sustancia consumida. Los trastornos psicológicos, por ejemplo la ansiedad, la depresión o los trastornos del sueño, son también rasgos frecuentes de la abstinencia. Es característico que los enfermos cuenten que los síntomas del Síndrome de Abstinencia desaparecen, cuando vuelven a consumir la sustancia.
- B. Los síntomas del Síndrome de Abstinencia pueden inducirse por estímulos condicionados o aprendidos, aun en la ausencia de un uso previo inmediato de la sustancia. En estos casos, el diagnóstico de Síndrome de Abstinencia sólo se hará si lo requiere su gravedad.

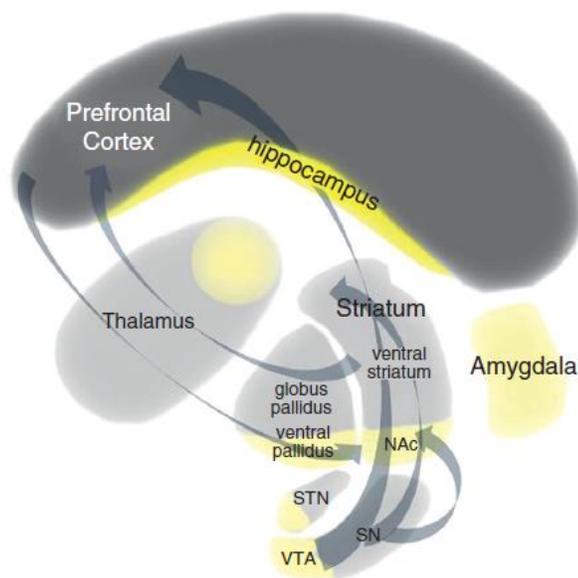
1.2 Circuitos cerebrales asociados con el consumo de drogas

Existen diversos factores que pudieran explicar el fenómeno de la adicción (Figura 2) y el mal funcionamiento de alguno de éstos. (Volkow, Wang, Tomasi & Baler, 2013). Los efectos psicoactivos de la nicotina están mediados por la influencia de los sistemas de neurotransmisión de dopamina, serotonina, GABA y glutamato. Todos estos involucrados en el funcionamiento del sistema dopaminérgico mesolímbico y sus conexiones con el núcleo accumbens y la amígdala como parte del circuito de recompensa. Este sistema es estimulado por la nicotina, activando receptores estriatales de acetilcolina e inhibiendo su recaptura, incrementando los niveles de dopamina en la sinapsis (O'Loughlin, et al. 2014). Dando como resultado una serie de adaptaciones en circuitos neurales más allá del reforzador y que involucra a la motivación, memoria, condicionamiento, control y desinhibición (Pineda & Oberman, 2006). Para ello, contribuye de manera directa o indirecta al establecimiento de comportamientos poco adaptativos a pesar de las consecuencias negativas que éstos pueda acarrear. Dichos factores están ligados a diversos circuitos cerebrales (Figura 3). El desequilibrio de estos circuitos relacionados con la búsqueda, creación e implementación de objetivos desencadenan el comportamiento adictivo (Volkow, et al. 2013). Los efectos en los sistemas cortico-corticales frontales y cortico-subcorticales soportan reportes clínicos neuropsicológicos sobre déficits similares en pacientes que han sufrido disfunción prefrontal (Pineda & Oberman, 2006). Estudios de imagen funcional han demostrado que la exposición a las señales de asociación con la droga, activan regiones corticales del cerebro incluyendo la ínsula (una estructura en la corteza asociada con ciertas emociones básicas). Los fumadores que sufren daños en la ínsula son más propensos a dejar de fumar poco después de la lesión, y para mantener la abstinencia, y son menos propensos a tener impulsos conscientes de fumar que los fumadores con lesión cerebral que no afectan a la ínsula (Naqvi, Rudrauf, Hanna Damasio, Bechara, 2007; Benowitz, 2010)

Figura 2: Muestra algunos factores involucrados en el proceso de la adicción (Volkow, et al. 2013)



Figura 3: Circuitos y áreas del circuito frontocorticoestriado involucrados en el proceso de adicción (Volkow, et al. 2013)



1.3 Genética

Actualmente sabemos que las adicciones tienen un componente genético (Strauss, 2013), ya sea impactando sobre el desarrollo cerebral, sobre neurotransmisores específicos, metabolismo de la droga en el cuerpo, circuitos neuronales, fisiología celular, patrones de comportamiento o respuestas a estímulos ambientales (Volkow, et al. 2013). Tanto en estudios con animales como con humanos, se ha encontrado una clara relación entre el componente genético y la manifestación conductual en la adicción a la nicotina (Vandenbergh & Schlomer, 2014). Diversos estudios en animales, sugieren que existen factores genéticos que regulan tanto la expresión neuronal de receptores así como la respuesta fisiológica y conductual a la nicotina (Breese, 1997; Lessov-Schlaggar, Pergadia, Khroyan & Swan, 2008). En estudios con gemelos se marca claramente la importancia del componente genético en la iniciación y permanencia de la adicción al tabaco (Li, Cheng, Ma & Swan, 2003; Petkovsek, Boutwell, Beaver & Barnes, 2014). El estimado heredable para iniciar a fumar es del 37% en hombres y 55% en mujeres. Y el estimado en continuar a seguir fumando es del 59% para hombres y 46% en mujeres. Ya que la adicción al tabaco es completa, es probable que diversos genes estén involucrados participando de diversas maneras (O'Loughlin, et al. 2014) junto con otros factores, por ejemplo, los factores para iniciar a fumar son principalmente dos, factores genéticos y ambientales, el 44% es explicado genéticamente, el 51% por la combinación de ambos factores y siendo el 5% restante explicado únicamente por factores ambientales (Vink, Willemsen & Boomsma, 2005).

CAPITULO 2. NEUROFISIO-FARMACOLOGIA DE LA NICOTINA

2.1 Tabaco

La denominación botánica de la planta de tabaco es *Nicotina tabacum*, en honor a Jean Nicot de Villemain, primero que sugirió los efectos farmacológicos de la planta (Levinthal, 2014) Jean Nicot, embajador de Francia ante la corte portuguesa, envió esta hierba a la reina madre Catalina de Medicien 1560.

Con ese motivo, se puso de moda el empleo del tabaco, gracias al ejemplo que daba la propia reina. Por esta razón, dieron al vegetal los nombres de Nicotiana, Hierba de la Reina

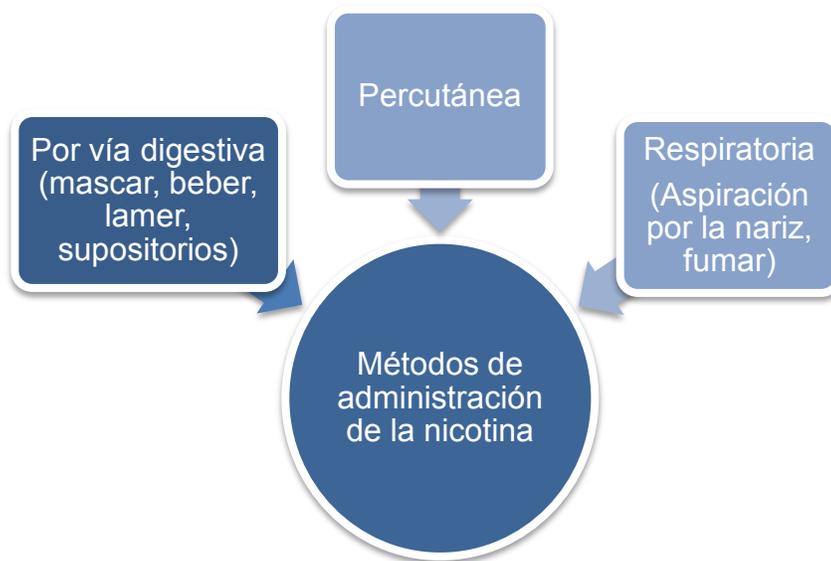
o Hierba del Prior. El nombre botánico (*Nicotiana tabacum*) y el de su alcaloide (Nicotina) provienen del apellido Nicot (Micheli & Izaguirre, 2005). Desde 1560 y originaria de América, la planta del tabaco, ya sea con fines rituales, mágicos o medicinales, era bien conocida su uso (Tabla 3). Actualmente y de manera adaptada a la época pero aún prevalece el uso del tabaco con los mismo fines y dándonos una perspectiva histórica de los procesos sociales y psicológicos podemos entender el proceso de la adicción (Pauly, Mepani, Lesses, Cummings & Streck, 2002; Levinthal, 2014; Schulte, et al. 2014).

Año	Dato histórico
1560	<p>I. Originaria de América. Se consumía en la misma hoja de la planta, envuelto en hojas de maíz e incluso en forma de enema.</p> <p>II. En Europa se le llamaba “la hierba santa” o “hierba para todos los males” a partir de su empleo medicinal, recetada para 36 enfermedades diferentes.</p>
1610	<ul style="list-style-type: none"> • La venta del tabaco tuvo un gran impacto en la economía europea siendo fuente de diversos recursos, existiendo hasta 7,000 tabaquerías cubriendo el consumo de diversos estratos sociales. • A finales de siglo fue fuertemente castigado el consumo del tabaco en Turquía, Rusia y China, no siendo este un motivo para la cesación de su consumo.
1776	<ul style="list-style-type: none"> • En la guerra de independencia de los EEUU, era utilizado el tabaco, incluso como dinero entre americanos y franceses. • Existía una preferencia por la administración del tabaco vía aérea, llamado en ese entonces “rapé”.
1828	<ul style="list-style-type: none"> • Posselt y Reiman, químicos franceses, aislaron el ingrediente activo del tabaco, nombrándolo Nicotina. • En América, predominaba la administración por vía digestiva, incluso existiendo competencia mercantil entre el mascar y fumar tabaco.

Tabla 3. Cronología del tabaco

Existen diversos medios de administración del tabaco (Figura 4). El más habitual es por vía respiratoria, fumado. Este se absorbe por los bronquios y alveolos pulmonares, alcanzando niveles plasmáticos y tisulares elevados, llevando en poco tiempo a un gran efecto sobre el Sistema Nervioso Central (Levinthal, 2014).

Figura 4: Muestra las diferentes formas de administración del tabaco.



2.2 Implicaciones de la adicción al tabaco

Adicción al tabaco

El tabaco contiene más de 4,700 sustancias (Tabla 5) como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nitroso, metano, amoníaco, acetona, cenceño, alquitrán, agua, pireno, etcétera. Éstas se agrupan en gases y sustancias particuladas que varían en proporción a partir de diferentes factores: vía de admisión, colorantes, conservadores, combustión, tamaño del cigarrillo fuerza con la que se aspira, temperatura, filtro, tipo de papel, etcétera. (Durazzo, et al. 2010; Levinthal, 2014). Los compuestos bioactivos que contiene el tabaco pueden afectar algún tejido dentro de la cavidad oral, el sistema respiratorio, sistema circulatorio, etcétera, así como los compuestos tóxicos pueden comprometer directamente

la función de la membrana neuronal y celular de tejido cerebral (Durazzo, et al. 2010; Sobus & Warren, 2014) ya que al realizarse la combustión al encender un cigarrillo, producto de la pirolisis se generan dos tipos de componentes: gaseoso (Nicotina y CO) y particulado (alquitrán) (Sobus & Warren, 2014). Alrededor de la mitad de los componentes se encuentran originalmente en las hojas de tabaco y la otra mitad son creados por reacciones químicas producto de la combustión del tabaco. Algunos componentes químicos se introducen durante el proceso de cura; otros, son agregados por los productores para darle al producto un sabor especial o una determinada calidad. En el proceso de industrialización se agregan aditivos, azúcares, humectantes, sabores, pesticidas, sustancias como el amoníaco y mentol. Los aditivos tienen como finalidad conseguir mayores niveles de nicotina y aumentar el gusto por el humo y enmascara el mal sabor del humo resultante de su combustión (Levinthal, 2014; Tayyarah & Long, 2014)

Tabla 4. Principales sustancias que contiene el tabaco

Sustancia	Principal agente o mecanismo de acción
	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
Carcinógenos	Nitrosaminas
	Aminas aromáticas
Monóxido de carbono	Se desprende de la combustión del tabaco y el papel.
Irritantes	Casi todos están presentes en la fase gaseosa. Las más activas son: Óxido nitroso, ácido cianhídrico, ácido fórmico, fenoles y aldehídos.
Nicotina	Alcaloide natural que encontramos principalmente en plantas como el tabaco.

Nota: Adaptada de Yildiz, 2004; Martins-Green y colaboradores 2014 y Sobus & Warren, 2014.

Los Criterios Diagnósticos para adicción al tabaco según los criterios del Manual diagnóstico de Trastornos Mentales en su 5ª versión (DSM-V, 2013) son:

1. Patrones problemáticos de uso de tabaco que sean clínicamente significativos manifestados en un periodo de 12 meses, al menos dos de los siguientes criterios:
 1. El tabaco es ingerido en grandes cantidades o por un periodo largo
 2. Existe un deseo persistente o intentos poco fructíferos para dejar el consumo
 3. Se ocupa tiempo en actividades referentes a la adquisición del tabaco
 4. Urgente deseo por consumo de tabaco
 5. Uso recurrente del tabaco que impacta sobre el desempeño completo de obligaciones de trabajo, escuela o casa.
 6. Uso continuo de tabaco a pesar de presentar de manera persistente problemas sociales o interpersonales
 7. Actividades sociales, ocupacionales o de recreación, aumentan o se ven reducidas por el consumo de tabaco.
 8. Uso recurrente de tabaco en situaciones donde es físicamente complicado (Ejemplo: en la cama)
 9. El uso del tabaco es persistente a pesar de el conocimiento de las consecuencias fisiológicas y psicológicas de su consumo.
 10. Tolerancia, definida como:
 - Necesidad por aumentar las cantidades de tabaco para lograr los efectos deseados
 - Una disminución marcada en los efectos deseados con el uso continuo de la misma cantidad de tabaco.
 11. Abstinencia, definida como:
 1. Presencia de las siguientes características: uso continuo por semanas de tabaco y al suspender su consumo, al menos por 24 horas, presentar

irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, incremento del apetito, inquietud, ánimo depresivo e insomnio.

2. El consumo de tabaco está dirigido a aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Nicotina

La sustancia psicoestimulante que instala la adicción al tabaco es la llamada nicotina (Pineda & Oberman, 2006; O'Loughlin, et a. 2014; Levinthal, 2014). Ésta, es un alcaloide natural que se encuentra principalmente en plantas como la papa, el tomate y el tabaco. La Nicotina pura es un líquido claro sin olor que torna color café al contacto con el aire. Es una amina que logra cruzar la barrera hematoencefálica y que se absorbe por diversas vías; cavidad oral, pulmón, vejiga o tracto intestinal. La principal vía de absorción en personas que fuman es a través de los alveolos pulmonares. Una vez absorbida, es metabolizada en el hígado (Yildiz, 2004). La absorción de la nicotina a través de las membranas biológicas depende del pH y se ve favorecida en gran parte gracias a su alta solubilidad en lípidos. En ambientes ácidos la nicotina no cruza fácilmente las membranas, lo cual explica el porqué los fumadores de puro, absorben una cantidad menor de nicotina (Levinthal, 2014; Eldridge, Betson, Gama & McAdam, 2015).

La nicotina se fija selectivamente a los receptores nicotínicos ubicados en el cerebro, los ganglios autónomos, la médula espinal y las uniones neuromusculares. Los receptores neuronales colinérgicos nicotínicos son los más relevantes a la adicción a la nicotina. Estos receptores están ubicados en todas las áreas del cerebro, pero se encuentran particularmente concentrados en la vía mesolímbica dopaminérgica o “vía del placer-gratificación”, y en el locus ceruleus (Benowitz, 2010; Levinthal, 2014). A partir de su impacto sobre estos diversos sistemas cerebrales, funcionalmente, tiene diversos efectos en el cuerpo humano, entre ellos está el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como movilización de azúcar en sangre incrementando el nivel de catecolaminas en la sangre (Tabla 6) (Yildiz, 2004). Actúa como agonista para activar y desensibilizar receptores acetilcolinérgicos, aumentando su densidad principalmente en corteza frontal (Pineda & Oberman, 2006).

Tabla. 5. Efecto de la nicotina en el organismo y a nivel celular

Efecto en el organismo	Efecto a nivel celular
Aumento de la frecuencia cardíaca	Aumento en la síntesis y producción de hormonas
Contractibilidad cardíaca	Activación de la enzima tirosina hidroxilasa
Decremento en la temperatura corporal	Inducción proteica
Movilización de azúcar en sangre	Inducción de estrés oxidativo
Incremento de catecolaminas en sangre	Inducción de aberraciones cromosómicas

Nota: Adaptada de D. Yildiz, 2004, *Toxicol.* 43,619–632.

Las principales fuentes de nicotina son en el tabaco y en los tratamientos de remplazo de nicotina como parches o chicles (Yildiz, 2004).

Los efectos adictivos de la nicotina se basan principalmente en dos aspectos altamente relacionados: aspectos fisiológicos y psicológicos (Benowitz, 2010). A nivel fisiológico, la activación de los receptores de la nicotina, facilitan la liberación de neurotransmisores. Algunos específicos han estado vinculados especulativamente a los efectos reforzados de la nicotina y la administración aguda aumenta la liberación de dopamina en el sistema nervioso central, activando el sistema mesolímbico dopaminérgico y produciendo una percepción de placer y felicidad, aumento de la energía y motivación, aumento en la agudeza mental, aumento en la sensación de vigor y aumento del despertar cognitivo, similar al producido por otras drogas adictivas tales como la heroína y la cocaína (Benowitz, 2010; Levinthal, 2014).

Epidemiología

Se estima que fumar es causante de aproximadamente el 71% de pacientes con cáncer, el 42% de las enfermedades respiratorias y casi el 10% de enfermedades cardiovasculares. Con esto, casi 6 millones de personas mueren en el mundo cada año, a causa del tabaco, tanto por uso directo, como por Humo de Segunda Mano.

Se estima que para el 2020, éste número se incremente a 7.5 millones (WHO, 2010) y al mantenerse dicha tendencia, en México para el 2030, el tabaco será causa de muerte de aproximadamente 8 millones de personas por año (Tabla 4) (ENA, 2011). Estos datos reflejan que el consumo del tabaco y la exposición a su humo, se mantiene como la primera causa de muerte prevenible en el mundo tanto de fumadores activos como a causa del humo pasivo (ENA, 2011). Ahora bien, la gran dificultad y consecuencia del tabaco no reside solo en las muertes a causa de éste, sino a la baja calidad de vida con la que deben vivir los fumadores, ya que causa cáncer de pulmón, laringe, riñón, vejiga, estómago, colon, cavidad oral, esófago, etcétera, así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes, cardiopatía isquémica, aborto, parto prematuro y problemas como la depresión mayor y la ansiedad (Murray, Phil & López, 2013), problemas cognitivos y otros más (Jasika, Zorick, Brody & Stein, 2013). Los riesgos de padecer cualquiera de las enfermedades relacionadas con el consumo de cigarrillos se comportan, en general, de manera acumulativa; esto es, el riesgo se va incrementando conforme aumentan los años y la intensidad en el consumo (Martins-Green, et al., 2014).

En el caso de nuestro país, las enfermedades relacionadas con el consumo directo e indirecto del tabaco, como el infarto agudo del miocardio, eventos cerebrovasculares, enfermedades respiratorias y cáncer de pulmón, continúan estando dentro de las primeras causas de mortalidad (ENA, 2011).

Tabla 6. Muestra la prevalencia de consumo activo de tabaco (ENA, 2011)

	Porcentaje	Millones
Fumadores (Total)	21.7%	17.3
Hombres	31.4%	12

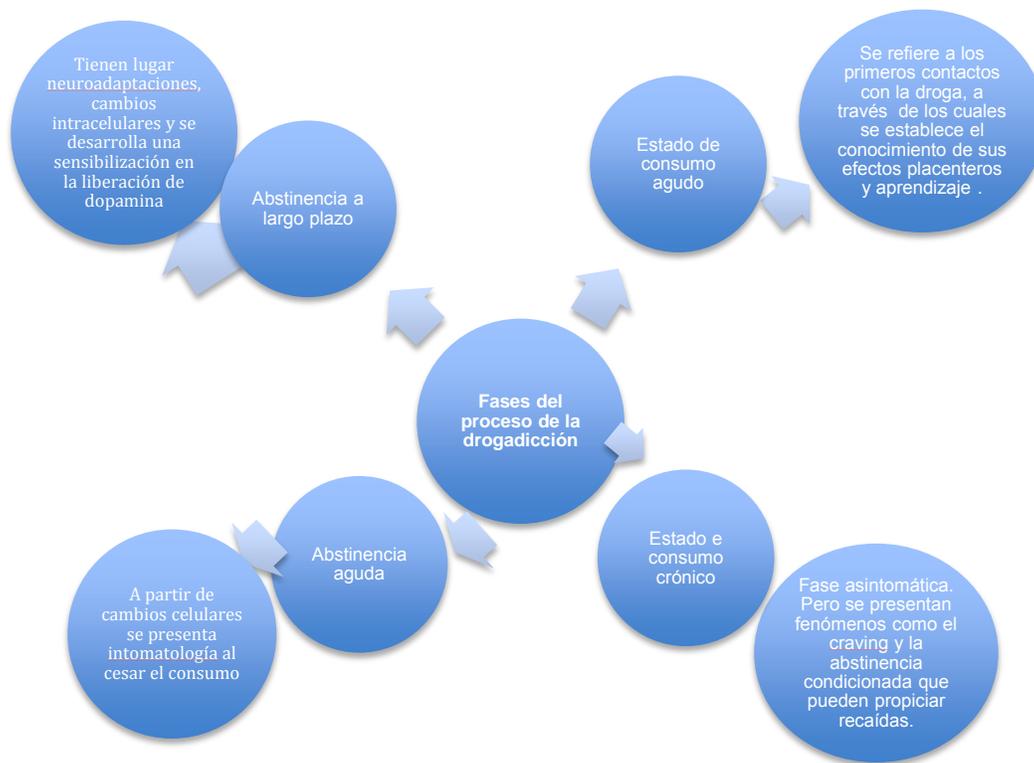
Mujeres	12.6%	5.2
Ex fumadores	26.4%	21
Nunca haber fumado	51.9%	41.3

Aspectos psicológicos de la adicción al tabaco

Es común que el fumador tenga ciertos rituales, costumbres y hábitos alrededor del fumar. Desde la manera de encenderlo hasta los momentos en que suele fumar existe un apego psicológico importante por lo que dichas conductas actúan como reforzadores de la adicción (Benowitz, 2010; Inciardi & McElrath, 2014). Esto, aunado a la existencia de creencias sobre que el uso del cigarro, ayuda a evitar o disminuir sentimientos o sensaciones negativas (Guillot, Pang & Leventhal, 2014) resultan en asociaciones de aprendizaje claras (Volkow & Baler, 2014). El deseo de fumar se mantiene, en parte, por el condicionamiento existente con diversas actividades, los fumadores suelen fumar un cigarrillo después de una comida, con una taza de café o una bebida alcohólica o con amigos que fuman. Cuando este tipo de situaciones se repiten con frecuencia se convierten en una señales poderosas para el deseo de fumar (Benowitz, 2010). Para entender esto, existen estructuras y mecanismos neurobiológicos relacionados al consumo de alguna sustancia (Volkow & Baler, 2014). Éstos, a su vez están vinculados con otros, entre ellos, los emocionales y asociativos. A partir de ellos, podemos explicar el aprendizaje entre estímulos neutrales y los efectos de la nicotina. Esto supone un procesamiento en el cual están implicados la amígdala, el hipocampo y el circuito estriado-talámico- cortical. La amígdala es la encargada de procesar el significado emocional de los estímulos presentados y disparar la respuesta psicológica y fisiológica que motiva la conducta (Muñoz, Sanjuan, Fernandez-Santaella, Vila & Montiya, 2011). Dicho aprendizaje también se vincula con el efecto de gratificación por el abuso en el consumo de las drogas, siendo una de las principales razones por la cual los seres humanos las consumen (Volkow, et al. 2013; Roewer, Wiehler & Peters, 2015).

Para analizar esto, la adicción se divide en 4 fases: estado de consumo agudo, estado de consumo crónico, abstinencia aguda y abstinencia a largo plazo. Es importante notar que clínicamente se ha observado que las fases son reversibles y no necesariamente lineales (Sobell & Sobell, 2011). Cada una de éstas con una base de cambios morfo-funcionales, neuroquímicos y moleculares que se manifiestan dependiendo de la droga que se consuma (Figura 5) (Fernández, 2002).

Figura 5: Muestra las fases del proceso de drogadicción (Fernández, 2002).



Aspectos fisiológicos de la nicotina

En 1921 Otto Loewi demostró la existencia de un mediador químico. Estimuló la inervación autonómica del corazón de una rana. En 1929 se le denominó acetilcolina a partir de su estructura química conformada por un éter del ácido acético y la colina (Yildiz, 2004). Inhalar el humo cuando se fuma, destila nicotina por el tabaco contenido en el cigarro, partículas de humo llevan dicha nicotina a los pulmones donde son rápidamente

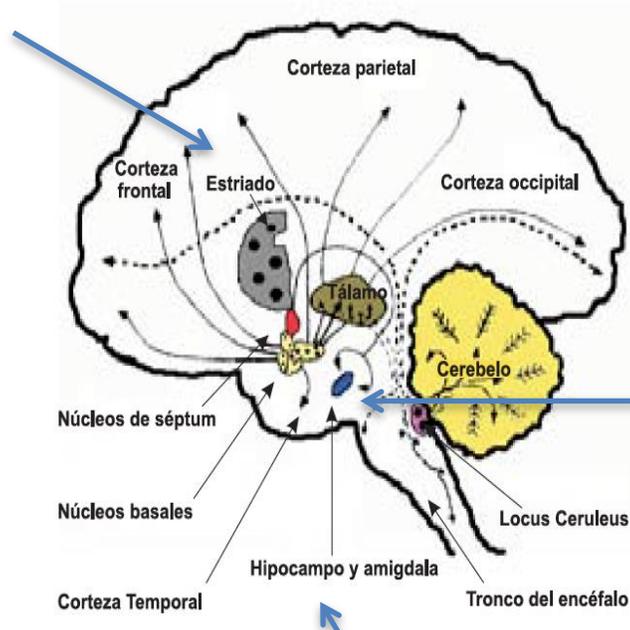
absorbidas en la circulación sanguínea para llegar al cerebro donde se une a receptores colinérgicos (Benowitz, 2010). Por lo que el proceso de la adicción se inicia con la interacción de la nicotina con los receptores de acetilcolina (Yildiz, 2004). Existen receptores colinérgicos (nAChRs) tanto a nivel central como periférico. En la periferia es el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático y se conocen diversos subtipos de receptores que median sus acciones. Se conocen distintos subtipos de receptores colinérgicos: los nicotínicos y los muscarínicos (Flores & Segura, 2005). Los receptores nicotínicos están distribuidos en el cerebro y ganglios, compuestos de dos subunidades, α y β . Habiendo mayor afinidad por la combinación $\alpha 4$ y $\beta 2$ y menor por la compuesta de la subunidad $\alpha 7$ (Yildiz, 2004). En el cerebro de los mamíferos, el efecto fisiológico más importante de la acetilcolina es una reducción de la permeabilidad a K^+ , de tal forma que las neuronas sensibles a la acetilcolina son más susceptibles a otras influencias excitatorias (Flores & Segura, 2005). A nivel central, todas las regiones de la corteza cerebral están inervadas por acetilcolina, por lo que funciones corticales como memoria, el aprendizaje, la atención y la activación cortical, se encuentran ligadas a ésta (Flores & Segura, 2005, Bloem, Poorthuis & Mansvelder, 2014). La nicotina actúa como estimulante y como agonista para activar y desensibilizar receptores colinérgicos (Figura 6). A éste nivel, cambia la densidad de los mismos principalmente en la corteza prefrontal (Ower, 2006).

Figura 6. Muestra las vías colinérgicas a nivel central, con proyección hacia todo el cerebro (Flores & Segura, 2005).

Las neuronas colinérgicas del estriado están relacionadas con el control de la actividad motora.

- I. La degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas origina un predominio colinérgico, con hipertonia y rigidez.
- II. La degeneración de las neuronas intrínsecas estriadales, origina una hiperactividad dopaminérgica que se caracteriza por movimientos estereotipados.

El conjunto, la innervación colinérgica de áreas corticales y límbicas, sugiere su participación en procesos de consolidación de la memoria y de componentes emocionales.



- a) Las lesiones en núcleo basal de Meynert provocan pérdida de memoria, que se revierte tras la administración de agonistas colinérgicos. Las vías corticales procedentes de este núcleo se relacionan con
- b) los procesos de aprendizaje mediante cambios en la liberación cortical de acetilcolina, que modulan la respuesta cortical a un determinado estímulo.
- c) Las vías colinérgicas del hipocampo están involucradas en procesos de memoria y asociación.

Regulación a la alza

Genéticamente existe una predisposición a la variabilidad y número de receptores colinérgicos en distintas áreas cerebrales, así como al desarrollo de la tolerancia al tabaco conforme se administra de manera repetida (Breese, et al. 1997; Buisson & Bertrand, 2002; Brody, et al. 2015), así existe un efecto crónico de dicha administración de nicotina llamada regulación a la alza de receptores colinérgicos (nAChR), donde la densidad de receptores, principalmente de $\alpha 4\beta 2$, en personas fumadoras, aumenta conforme a la administración de nicotina continúa (Benwell, Balfour & Anderson, 1988; Jasika, Zorick, Brody & Stein, 2013, Brody, et al. 2004). Esto, comparado con la densidad de receptores en no fumadores y de ex -fumadores por lo menos entre 6 y 12 semanas de abstinencia (Cosgrove, et al. 2009).

Fumadores que se mantuvieron por lo menos 2 meses en abstinencia antes de morir presentaron niveles similares en número de receptores a comparación con no fumadores, por lo que es posible deducir que los efectos, por lo menos a nivel de regulación son

momentáneos a la alza, sin dejar de tomar en cuenta que aún se desconoce el estado a nivel de receptores del fumador antes de iniciar la adicción. Estas diferencias podrían explicar mayor o menor susceptibilidad a los efectos de reforzamiento y mantenimiento de la misma enfermedad ya que es posible que las personas tuvieran mayor número de receptores al iniciar la adicción o una tasa alta de susceptibilidad a la regulación a la alza ya instalada la adicción, y por esta razón fuera más fácil la caída en comportamientos adictivos (Breese, et al. 1997; Buisson & Bertrand, 2002).

2.3 Neuropsicología del tabaquismo

Existe una descripción sobre las dificultades neuropsicológicas, principalmente en el funcionamiento ejecutivo, en las personas que presentan algún tipo de adicción (Verdejo-García, Lawrence, Clark, 2008). Esto, a partir de la serie de cambios a nivel cerebral que ocurren por la exposición crónica a sustancias psicoactivas (Schulte, et al. 2014), induciendo el aprendizaje por medio de repetición y expresándose a nivel celular, fisiológico y conductual. Siendo la adicción un fenómeno de intensidad y de múltiples repeticiones es mucho más fácil que quede grabado e impacte áreas y circuitos funcionales de memoria. El glutamato activa las neuronas dopaminérgicas y facilita la generación de potenciación a largo plazo por lo que el efecto de la droga genera una reorganización de circuitos produciendo a su vez neuroplasticidad con aumento de conexiones sinápticas constituyendo la base neural de nuevos aprendizajes (Pereira, 2008).

Los circuitos neuronales de la adicción están compuestos por el sistema dopaminérgico mesolímbico que se origina en las neuronas del área ventral tegmental. El abuso de cualquier droga tiene impacto sobre éste sistema. El sistema mesolímbico tiene proyecciones desde el área ventral tegmental hasta estructuras del sistema límbico como el núcleo accumbens, amígdala e hipocampo. Funcionamente éste circuito está implicado en los efectos de reforzamiento, memoria, respuestas condicionadas, deseo por fumar y motivación y mantenimiento de la adicción. El circuito mesocortical dopaminérgico incluye proyecciones desde el área ventral tegmental hacia la corteza prefrontal, orbitofrontal y cínculo anterior impactando funcionalmente sobre la conciencia de los efectos de la drogadicción, el deseo por fumar y la compulsión de consumir (Camí & Farré, 2003).

En el caso particular de la adicción a la nicotina, los estudios sobre los efectos de la nicotina sobre funciones cognitivas, han sido poco consistentes o con resultados discrepantes. Se ha reportado principalmente un deterioro en la memoria y se han evaluado tanto a fumadores con algunas horas de abstinencia como a ex-fumadores y no fumadores, con diversas tareas cognitivas. Aunque si bien se han descrito una gran cantidad de órganos y sistemas que se ven afectados al fumar (Murray, et al. 2013) y diferencias estructurales entre fumadores y no fumadores (Brody, et al. 2004), existen controversias acerca del daño (Durazzo, et al. 2010) o beneficio (Rusted, et al. 2009) que el fumar puede tener sobre el funcionamiento cognitivo.

Un estudio realizado por Sakurai y Kanazawa en el 2002, arrojó hallazgos importantes sobre el impacto de la nicotina sobre fumadores y no fumadores. Dichos investigadores realizaron un estudio con 20 participantes fumadores con un consumo promedio de 22.6 cigarros al día y 20 no fumadores, de los cuales 17 eran hombres y 3 mujeres, con un rango de edad de entre 23 y 41 años. Dichos participantes fueron evaluados con 3 tareas: memoria verbal, cálculo mental y fluidez verbal. Dichas actividades fueron escogidas con el fin de tener la referencia de 3 áreas cerebrales: lóbulo temporal, parietal y frontal respectivamente.

Las tareas fueron presentadas consecutivamente en cada sesión siendo contrabalanceadas entre fumadores y no fumadores. A los fumadores se les evaluó en tres condiciones: antes de fumar, aunque no especifican con cuánto tiempo de abstinencia después de un cigarro y después de dos cigarros. En los resultados no se encontraron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores pero si se observa un deterioro en memoria en ambos grupos y una mejora (Figura 7) principalmente en tareas de cálculo y fluidez verbal en los participantes no fumadores.

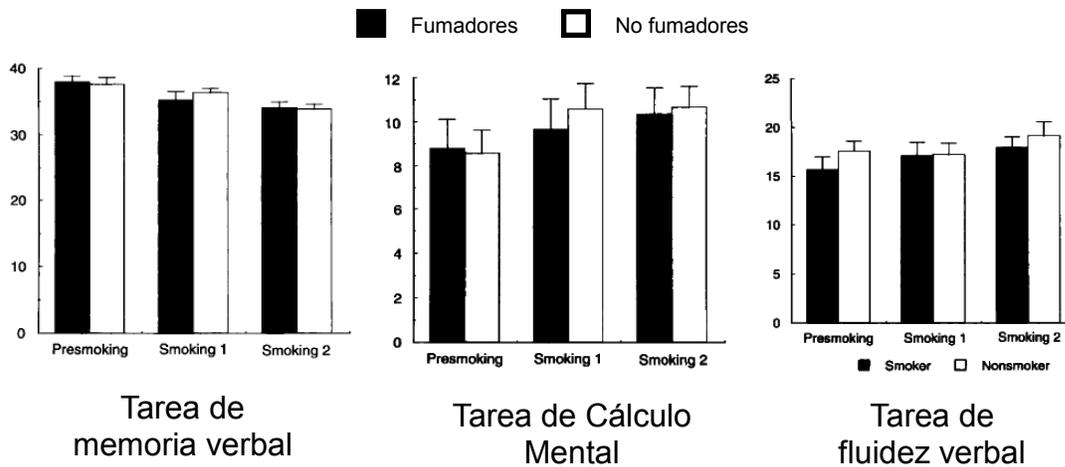


Figura 7: Resultados del estudio realizado por Sakuri y Kanazawa en el 2002 donde se observan diferencias principalmente entre participantes no fumadores y fumadores en tareas de cálculo mental y fluidez verbal.

Como conclusión, estos autores plantean que aunque no hubieron cambios significativos entre fumadores y no fumadores, al haber diferencias entre los resultados de fumar uno y dos cigarros, sugieren que al haber dosis de Nicotina diaria pueden repercutir en el desempeño en tareas de memoria verbal, cálculo menta y fluidez verbal.

En el año 2001, Ernst y colaboradores realizaron un estudio con la hipótesis de que las funciones cognoscitivas varían dependiendo de la historia de tabaquismo y la administración de nicotina, dichas funciones debían mostrar mejoría en los fumadores abstinentes debido al alivio momentáneo de la privación. En éste estudio, se evaluaron a 41 adultos: 14 fumadores con puntaje mayor a 5 en el Test de Fagerström, 15 ex-fumadores y 12 no fumadores de edades de entre 21 y 45 años de edad con un coeficiente intelectual mayor a 85 y sin enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Se aplicaron tareas computarizadas de escaneo visual, razonamiento lógico y memoria de trabajo. En éstas se llevaron a cabo después de una administración doble ciego donde a cada participante se le suministraban 4mg de Nicotina vía oral en forma de chicles o placebo y a los fumadores se les pidió tuvieran 12 horas de abstinencia, iniciando el estudio a las 8 de la mañana. A todos los participantes les aplicaron 4 tareas cognoscitivas computarizadas 10 minutos después de la administración de nicotina o placebo. Las cuatro tareas consistían en paradigmas de memoria de trabajo, diferenciándose cada una por su nivel de complejidad,

debido a que estos autores argumentan que se han reportado cambios en memoria de trabajo cuando existe exposición a nicotina en animales y humanos. Los hallazgos de ésta investigación se centraron principalmente en la diferencia en tiempos de reacción durante las tareas. En la primera tarea, relativamente sencilla, los tiempos de reacción fueron más cortos en participantes no fumadores que en los fumadores, interpretando que la exposición crónica a la nicotina produce un deterioro en memoria de trabajo. En la segunda tarea, en los tres grupos los tiempos de reacción fueron más cortos después de la exposición a nicotina que después del placebo, siendo consistente con la hipótesis inicial sobre la influencia de la administración de nicotina en fumadores.

Durazzo, Meyerhoff y Nixon en el 2010, después de una extensa revisión de aproximadamente treinta y cinco artículos, concluyen que el tabaquismo crónico se asocia con deficiencias en el aprendizaje auditivo verbal y de memoria, habilidades intelectuales, escaneo visual, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, en un amplio rango de edad. Con la edad, el tabaquismo crónico está relacionado con la disminución anormal en el razonamiento, la memoria y la función cognitiva global, y puede aumentar el riesgo tanto para la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer. Pudiendo relacionar el fumar con anomalías estructurales y bioquímicas en múltiples regiones del cerebro, particularmente en el área frontal dorsolateral anterior, la corteza frontal mesial y sistema límbico.

Sugiriendo que los efectos neurobiológicos y neurocognitivos adversos del tabaquismo crónico en humanos pueden estar relacionadas con las consecuencias directas e indirectas de la exposición continua del sistema cardiopulmonar, sistema cerebrovascular y/o parénquima cerebral a los productos de la combustión del humo del cigarrillo.

CAPITULO 3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES

3.1 Definición de Funcionamiento Ejecutivo

El interés por el estudio de los lóbulos frontales se remonta a históricas aportaciones. Si bien desde el siglo XVII hallamos en la bibliografía descripciones de pacientes con alteraciones comportamentales por daño cerebral, no será hasta el siglo XIX cuando se comiencen a vincular estas alteraciones con lesiones en el cortex prefrontal, época en la que

ya aparecen descripciones de casos aislados, como el del famoso Phineas Gage, probablemente el caso más famoso y más veces citado en la literatura y descrito por vez primera en 1848 por John Martyn Harlow (Slachevsky, et al. 2005; Molina, 2008). En 1863 Broca describió diversos casos de afemia tras lesiones en el giro frontal inferior izquierdo (González, Sánchez & Bordas, 2000), así como hallazgos revelados en los estudios anatómicos postmortem realizados a dos pacientes con una importante reducción del lenguaje expresivo (Slachevsky, et al. 2005; Molina, 2008).

En los últimos años se ha incrementado el creciente interés en la comprensión de la naturaleza del Funcionamiento Ejecutivo. Es posible considerar el término como un concepto multidimensional que abarque una amplia gama de comportamientos de orden superior a las funciones corticales, dirigidos a un objetivo de comportamiento, control de la atención, organización y planificación (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003). Así, el término Funciones Ejecutivas se ha utilizado para referirse a un conjunto de funciones cognitivas que ayudan al individuo a mantener un plan coherente y consistente, el cual permite el logro de metas específicas (Lezak, Howieston, & Loring, 2004).

Partiendo de esto, es posible formar 4 categorías de dicho funcionamiento (Lezak, 1982):

- Capacidades para formular metas
- Capacidades envueltas en la planeación
- Llevar a cabo planes para llegar a las metas
- Capacidad para llevar a cabo con efectividad dichos planes

Aunque la función ejecutiva (FE) a menudo se considera una función cognitiva de dominio general, existe una distinción entre dos aspectos cognitivos del FE. Uno llamado sistema "cool" más asociados con regiones dorsolateral de la corteza prefrontal y otro sistema afectivo llamado "caliente" más asociados con áreas ventrales y regiones mediales prefrontales (Hongwanishkul, Happaney, Lee & Zelazo, 2005).

Se han identificado un número importante de funciones ejecutivas, sin existir una función ejecutiva unitaria; existen diferentes procesos que convergen en un concepto general de las Funciones Ejecutivas (Hongwanishkul, Happaney, Lee & Zelazo, 2005; Flores, Ostrosky-Solis, 2008). Dentro de estas funciones cognitivas se incluyen:

Metacognición y monitoreo

Se define como la capacidad para monitorear y controlar los propios procesos cognoscitivos, involucrando conciencia y volición sobre nuestros pensamientos, recuerdos y acciones (Nikčević, Caselli, Wells, Spada, 2014). Visto desde términos de Funcionamiento Ejecutivo, involucra procesos de atención, solución de problemas, detección de errores, control inhibitorio y monitoreo (Shimamura, 2000; Flores, 2006). Es posible dividirlos en 2: procesos metacognitivos positivos sobre estrategias de control que ayudan a evitar conductas o eventos y procesos metacognitivos negativos acerca de la importancia control y peligro de eventos (Nikčević, et al. 2014). Dichos procesos permiten identificar la naturaleza exacta de algún problema, su representación mental, la selección de las estrategias y procedimientos a desarrollar y la evaluación de lo que el propio sujeto conoce sobre el problema, las capacidades con que se cuenta para resolverlo y la evaluación del desempeño (Flores, 2006). Por lo anterior, se han asociado a diversos problemas tanto psicológicos como conductuales como adicciones y conductas de riesgo (Nikčević, et al. 2014). Un trastorno de autorregulación o monitoreo consiste en no inhibir las respuestas inapropiadas (Slachevsky, et al. 2005).

Solución de problemas

Los problemas suelen diferir si constan de una o varias soluciones, por lo que puede haber diferentes caminos para llegar a la meta. Sin embargo, todos los problemas requieren elegir la acción sobre una serie de posibilidades o pasos.

Se describen 3 componentes de la solución de problemas: comportamiento dirigido, subdivisión de la meta o tarea y aplicación de la solución (Anderson, 2000, Unterrainer & Owen, 2006). Incluye también 4 procesos metacognitivos: Identificar y definir el problema; representar mentalmente el problema; planear el plan de acción y evaluar lo que se conoce acerca del propio desempeño (Flores, 2006).

Planeación y formación de metas

La formulación de metas es la capacidad para conceptualizar necesidades y deseos antes de actuar, incluyendo la planeación de motivos que llevan a una conducta organizada y mucho más compleja que la realización de actos impulsivos o automáticos (Lezak, 1982., Flores,

2006). Es la habilidad de crear motivos a partir de experiencias pasadas tomando en cuenta aspectos sociales, necesidades actuales y futuras, estados internos y su relevancia con aspectos personales (Lezak, 1982). Ya formulada la meta, es posible llevar a cabo el análisis para llegar a ella. La planeación es la capacidad de establecimiento y búsqueda de metas, formando un plan dirigido a una conducta. No necesariamente una conducta inmediata ya que este plan incluye una serie de pasos y análisis dirigidos a obtener o llegar a un objetivo. El logro de las metas u objetivos planteados, requiere del mantenimiento de una línea precisa de planeación de respuestas y su selección durante un periodo relativo, tomando en cuenta experiencias pasadas generando hipótesis de posibles caminos a seguir (Flores, 2006).

La capacidad de planificación puede ser evaluada con una prueba conocida como la Torre de Londres o pruebas con un paradigma similar, consistiendo en una base con tres soportes y tres piezas, con la cual se le solicita al sujeto ubicar las piezas en un cierto orden y con dos reglas: mover solo una pieza a la vez y siempre organizarlas de manera jerárquica. La ejecución del sujeto es medida por el número de movimientos realizados para lograr la configuración final y el tiempo total para lograr la meta. Pacientes con lesiones frontales han mostrado que sus dificultades se deben a una mala evaluación del problema e inadecuada planificación de la solución para resolverlo, traducido ello en un mayor número de movimientos y tiempos de ejecuciones mayores (Slacheysky, et al. 2005).

Memoria de trabajo

Consiste en almacenar temporalmente información por medio del sistema atencional (Baddeley, 2007). Este sistema atencional es dinámico y activo logrando no solo retener de manera temporal la información, sino incluyendo la manipulación mental de la misma (Flores, 2006). No se trata de un sistema de memoria, sino de un sistema atencional operativo para trabajar con contenidos de la memoria siendo un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener a la vez algunos datos de información en la mente, compararlos, contrastarlos, o en su lugar, relacionarlos entre sí y se responsabiliza del almacenamiento a corto plazo, a la vez que manipula la información necesaria para los procesos cognitivos de alta complejidad (Baddeley, 2007). Siendo un proceso básico no solo para realizar actividades como operaciones aritméticas, sino para mantener el curso de la misma información (Flores, 2006). Éste concepto asume una capacidad limitada que

mantiene y almacena temporalmente información proveyendo de una interfase entre la percepción, la memoria a largo plazo y la acción (Baddeley, 2002). Cuando se registra la información puede existir un exceso en la capacidad de la memoria de trabajo interviniendo el córtex prefrontal dorsolateral, lo que sugiere que esta región puede facilitar la codificación de la información, mientras la codificación y la manipulación de la información dependen preferentemente del sector dorsolateral, el mantenimiento de dicha información se relaciona más con la actividad del sector ventrolateral (Baddeley, 2007).

Existen estudios como el de Loughead y colaboradores en el 2014 donde reportan cambios en memoria de trabajo durante la abstinencia al tabaco medida por tareas cognitivas durante resonancia magnética funcional mostrando una disminución en la actividad de la corteza dorsolateral de predominio izquierdo (Loughead, et al. 2014).

Flexibilidad mental

Es la capacidad para cambiar un esquema de acción, conducta o pensamiento basado en el análisis o evaluación de la consecuencia que éste pudiera tener. Este cambio siempre toma en cuenta las condiciones del medio y cómo lograr generar, implementar o cambiar la estrategia establecida con anterioridad (Flores, 2006). Esta el foco atencional debe ser desplazado de una clase de estímulo a otro, y el sistema de control debe permitir alternar entre dos estímulos cognitivos diferentes. Podemos distinguir varios componentes en la flexibilidad cognitiva, uno de los más importantes, es la capacidad de contemplar o considerar respuestas o ideas diferentes ante situaciones o problemas. Existen dos formas de flexibilidad: la flexibilidad reactiva, que implica la capacidad de modificar el comportamiento en función de las exigencias del contexto y la flexibilidad espontánea, que consiste en la producción de un flujo de ideas o de ítems en respuesta a instrucciones simples (Slacheysky, et al. 2005). En los trastornos adictivos se manifiesta primordialmente la inhabilidad de cambiar la respuesta ante estímulos asociados a recompensa u otros asociados al consumo observándose clara dificultad para adaptarse a cambios de ambiente (Ortega, Tracy, Gould, Parikh, 2013).

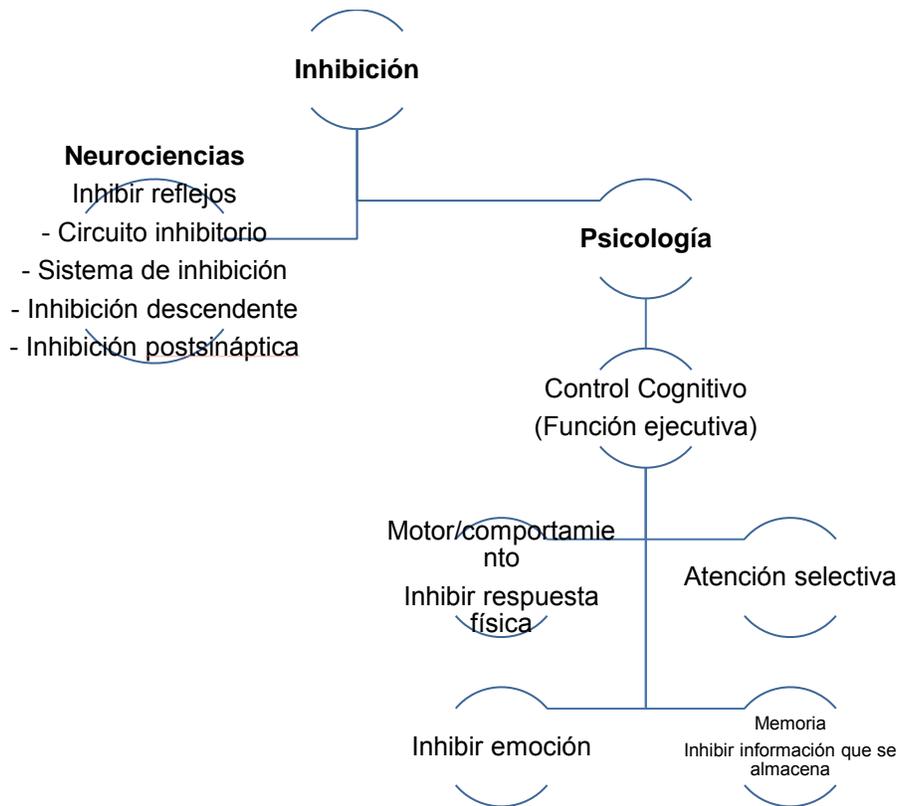
Inhibición

Es la habilidad para evitar ser distraído por estímulos irrelevantes y parar acciones

indeseadas o incorrectas fundamentales para la regulación de comportamiento apropiado y coherente (Michael, Mizzi, Couffe & Gálvez-García, 2014). Incluye acciones con pobre premeditación, expresadas prematuramente, incluyendo conductas o situaciones de riesgo. Mismas que resultan en consecuencias poco esperadas. La inhibición se ve reflejada en impulsividad, misma que no permite la oportuna toma de decisiones. Algunos componentes involucrados en este proceso son la atención, supresión de respuestas, pobre valoración de consecuencias y preferencia por gratificación inmediata pese a las consecuencias. Por ejemplo, en el caso de la atención selectiva, sin ella, el conocimiento consciente tendría información irrelevante así como problemas importantes para resistir impulsos inadecuados (Crews & Boettiger, 2009). La inhibición tiene dos funciones principales, por una parte, impedir la interferencia de información no pertinente en la memoria de trabajo con una tarea en curso, y por otra parte, suprimir información irrelevante (Slacheysky, et al. 2005). Sin la habilidad para inhibir sería imposible realizar actividades cotidianas, ya que detener conductas previene comportamientos inapropiados o de riesgo (Dawn & Baunez, 2010). Tal y como sucede en las adicciones, donde existe una necesidad por gratificación a corto plazo y disminuyendo el control inhibitorio (Crews & Boettiger, 2009).

Siendo estos dos componentes cruciales en el control de la adicción; la “impulsividad por elección”, preferir o elegir la gratificación inmediata y no a largo plazo, y la “impulsividad de acción” traducida como la incapacidad o poca habilidad para detener cierto comportamiento (Perry, et al. 2011). Inhibir es una función ejecutiva que regula diversos procesos cognitivos y motores con un fin común, prevenir la ejecución de una acción. El equilibrio entre el comportamiento y la inhibición permite el adecuado funcionamiento entre conductas adaptativas e inadaptativas de la vida cotidiana, siendo como resultado, al fallar esto, conductas impulsivas, sin planeación y con la carga de consecuencias negativas a corto y largo plazo. El mejor ejemplo para una conducta impulsiva a pesar de las consecuencias, son las adicciones (Crews & Boettiger, 2009). Para valorar el proceso inhibitorio es conocido el test de Stroop. En una de las condiciones de la prueba se le solicita al sujeto nombrar el color de la tinta de una serie de palabras, que no corresponden literalmente al color de impresión. Entonces, el sujeto debe inhibir el mecanismo de lectura y solo nombrar el estímulo visual, el color, una tarea menos automatizada (Slacheysky, et al. 2005).

Figura 8: Esquema que muestra los principales tipos de inhibición (Modificado Aron, 2007)



3.2 Estructura y función de los lóbulos frontales

Si bien las funciones ejecutivas pueden estudiarse desde una aproximación puramente funcional, considerar su sustrato anatómico proporciona valiosa información respecto a su organización y funcionamiento. En términos anatómicos, la corteza prefrontal ocupa un lugar privilegiado para orquestar todas estas funciones, puesto que es la región cerebral de integración por excelencia, gracias a la información que envía y recibe de virtualmente todos los sistemas sensoriales y motores. La corteza prefrontal incluye casi una cuarta parte de toda la corteza cerebral y se localiza en las superficies lateral, medial e inferior del lóbulo frontal (Perry, et al. 2011; Molina, 2008).

Anatómicamente, los lóbulos frontales comprenden el tejido que se halla en la parte superior de la fisura silviana y la parte anterior de la fisura rolándica. (Junqué & Barroso, 1997). Puesto que éstos no están ligados a ninguna función única y fácilmente definida, las primeras teorías de la organización cerebral les negaban cualquier papel importante. De hecho, los lóbulos frontales solían ser conocidos como lóbulos silientes (Goldberg, 2002).

La investigación sobre los procesos relacionados con lóbulos frontales se ha desarrollado principalmente bajo la óptica de la denominada “metáfora frontal”, dada su fuerte asociación con las funciones ejecutivas. (Villamisar & Muñoz, 2000). En los últimos años, la concepción de la función únicamente motora de los lóbulos frontales ha cambiado, hoy en día, conocemos su asociación con funciones más complejas como la capacidad de autocrítica y conductas activas, mismas que dependen de procesos cognitivos considerados como los más humanamente superiores y evolutivamente desarrollados que denominamos funciones ejecutivas (Lezak, 1982; González, et al. 2000; Catani, et al. 2012).

En los últimos años se ha observado un creciente interés en la comprensión de la naturaleza del Funcionamiento Ejecutivo. La opinión predominante es considerar el término como un concepto multidimensional que abarque una amplia gama de comportamientos de orden superior las funciones corticales, dirigidos a un objetivo de comportamiento, control de la atención, temporal, organización y planificación (Lehto, et al. 2003).

El término funciones ejecutivas se ha utilizado para referirse a un conjunto de funciones cognitivas que ayudan al individuo a mantener un plan coherente y consistente, el cual permite el logro de metas específicas (Lezak, et al. 2004).

Estructural y funcionalmente podemos dividir los lóbulos frontales en 4 grandes áreas (Stuss & Levine, 2002, Flores, 2006)(Figura 8):

1. Corteza motora y premotora
2. Corteza orbital
3. Corteza medial
4. Corteza dorsolateralprefrontal

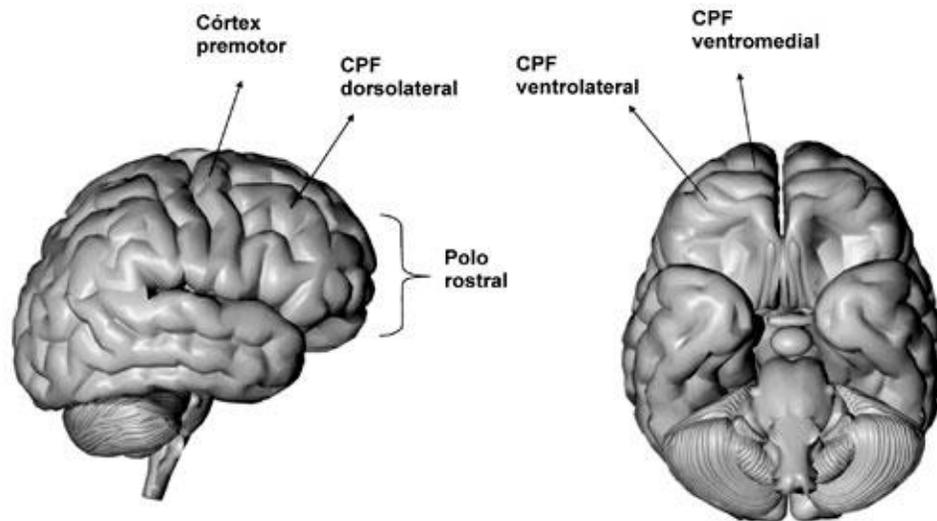


Figura 9: Estructural y funcionalmente podemos dividir los lóbulos frontales en 4 grandes áreas. Tomado de “Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación” por Slachevsky, Pérez, Silva, Prenafeta, Orellana, Alegria & Peña, 2005, *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*. 43,109-121

Tabla 7. Anatomía funcional de los lóbulos frontales

Corteza premotora	Planeación, organización, ejecución de movimientos y acciones complejas
Corteza orbitofrontal (Sistema “Hot”, toma de decisiones basada en estados afectivos)	Regulación de emociones y en conductas afectivas y sociales. Procesamiento de información relacionada
Corteza frontomedial	Proceso de inhibición, detección y solución de conflictos, regulación y esfuerzo atencional. Regulación de la agresión y de los estados motivacionales. Tareas de detección de errores. Atención dividida y solución de conflictos.
Corteza del cíngulo anterior	

Corteza prefrontal dorsolateral (Sistema “Cool”)	Planeación Abstracción Memoria de trabajo Fluidez Solución de problemas Flexibilidad Mental Generación de hipótesis Seriación y secuenciación Metacognición
---	---

Nota: Adaptada de Assessment of Hot and Cool Executive Function in Young Children: Age-Related Changes and Individual Differences de D. Hongwanishkul, K.R, Happaney, W. Lee & P.D Zelazo, 2005, *Developmental Neuropsychology*, 28, 617–644

3.3 Vías y neuroquímica de los lóbulos frontales

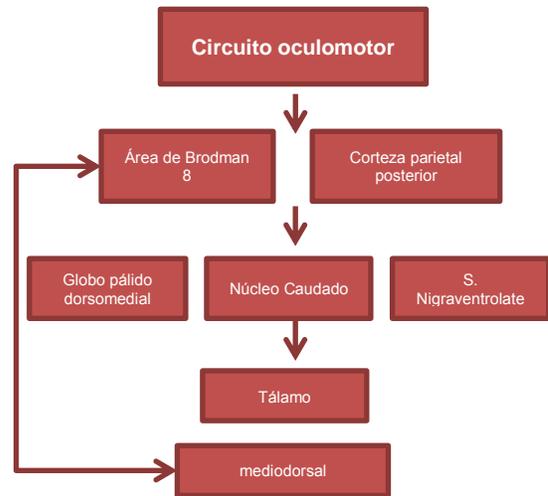
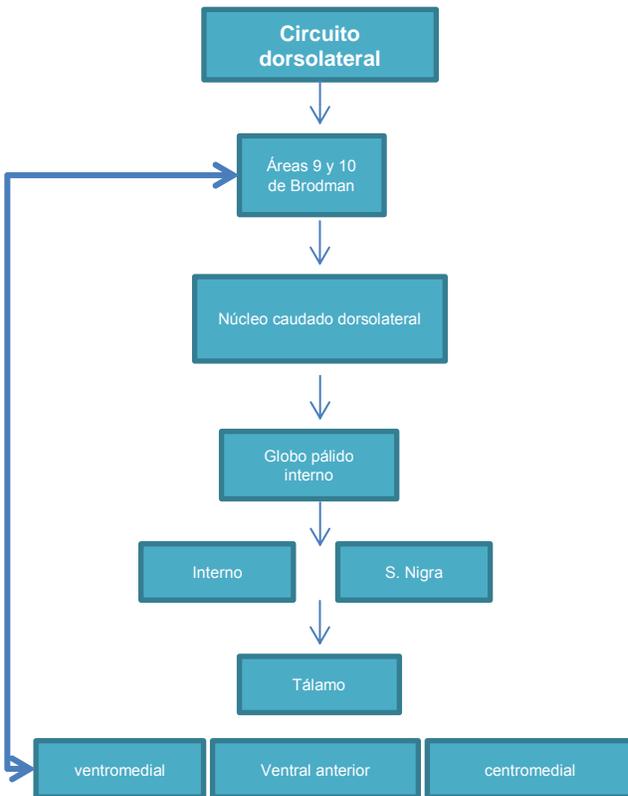
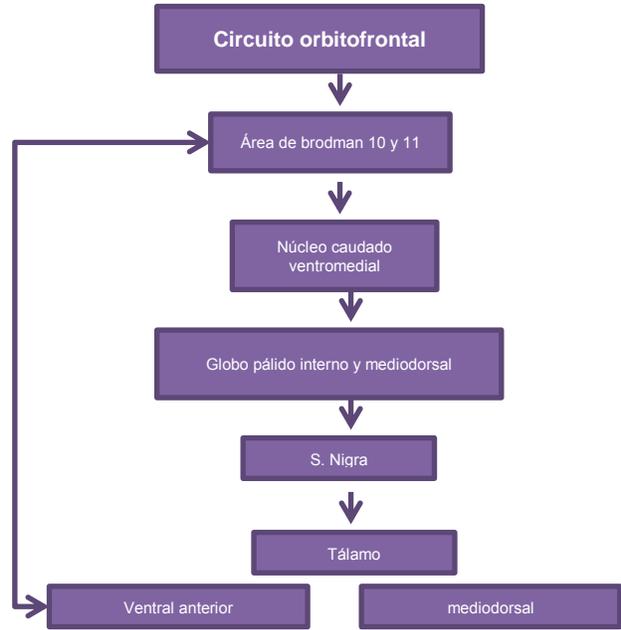
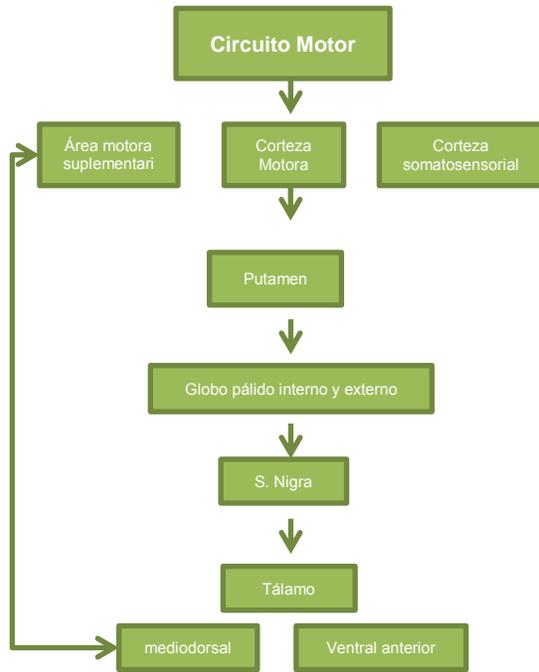
Los sistemas de neurotransmisión complejos y mecanismos de adaptación cerebral que participan de manera activa en el desarrollo de la adicción al tabaquismo. Por ejemplo, neuroanatómicamente la amígdala representa uno de los principales sustratos del sistema de estrés junto con procesos de hedonismo. La amígdala recibe aferencias de estructuras del sistema límbico como la amígdala basolateral y el hipocampo, y manda eferencias hacia el hipotálamo, interfiriendo en emociones, condicionamiento y procesamiento del dolor, repercutiendo principalmente en procesos de deseo por fumar y abstinencia (Koob, 2009). Uno de los sistemas más importantes y relacionados con la adicción son los circuitos dopaminérgicos, ya que intervienen en el funcionamiento de lóbulos frontales (Micó, Moreno, Roca, Rojas, Ortega, 2000; Papazian, 2006): El sistema mesolímbico se origina por neuronas secretoras de dopamina situadas en la región ventral del tegmento mesocefálico y terminan haciendo sinapsis en el sistema límbico.

La frecuencia y la descarga de estas neuronas aumentan en respuesta a una recompensa inesperada y disminuyen cuando se omite la recompensa esperada. El sistema mesocortical se origina en la región ventral del tegmento mesocefálico y proyecta a la corteza parietal, temporal y prefrontal de asociación. Estas neuronas están involucradas en funciones ejecutivas como la inhibición de la respuesta, el control motor la atención y la memoria de trabajo. La disminución de la dopamina sináptica a nivel de la corteza prefrontal produce alteraciones en la función ejecutiva relacionada con el planeamiento de la respuesta. El sistema nigroestriado se origina en neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra y proyecta al núcleo caudado y putamen (Papazian, 2006; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, 2012)

Existen conexiones cortico-corticales y cortico-subcorticales ya que los lóbulos frontales dependen en gran parte de las aferencias de otras regiones del cerebro y por tanto, su maduración no se da al margen de otras áreas del cerebro. Ello, podría demostrar la integración de la corteza cerebral durante su desarrollo (Anderson, 2005), por lo que es lógico considerar a las áreas prefrontales como un conjunto de sistemas anatómicos complejos, definidos por su histología, el tipo y el número de conexiones con otras estructuras cerebrales y las características neuroquímicas de estas conexiones (Pineda, 2000)

Los lóbulos frontales están recíprocamente conectados con la corteza temporal, parietal y occipital, así como con estructuras del sistema límbico como el hipocampo y la amígdala, participando activamente en los procesos de aprendizaje y memoria, tono afectivo y emocional, regulación autonómica, impulsos y motivaciones. Las aferencias que provienen desde las zonas parietal, temporal y auditiva se proyectan en zonas frontales separadas (Flores, 2006)

Cada una de las áreas correspondientes a los lóbulos frontales se conectan entre sí y con otras regiones subcorticales, formando 5 circuitos: circuito motor, orbitofrontal, oculomotor, dorsolateral y cíngulo anterior (Figura 10). Dichos circuitos están relacionados con el funcionamiento de procesos cerebrales (Cummings & Tekin, 2002).



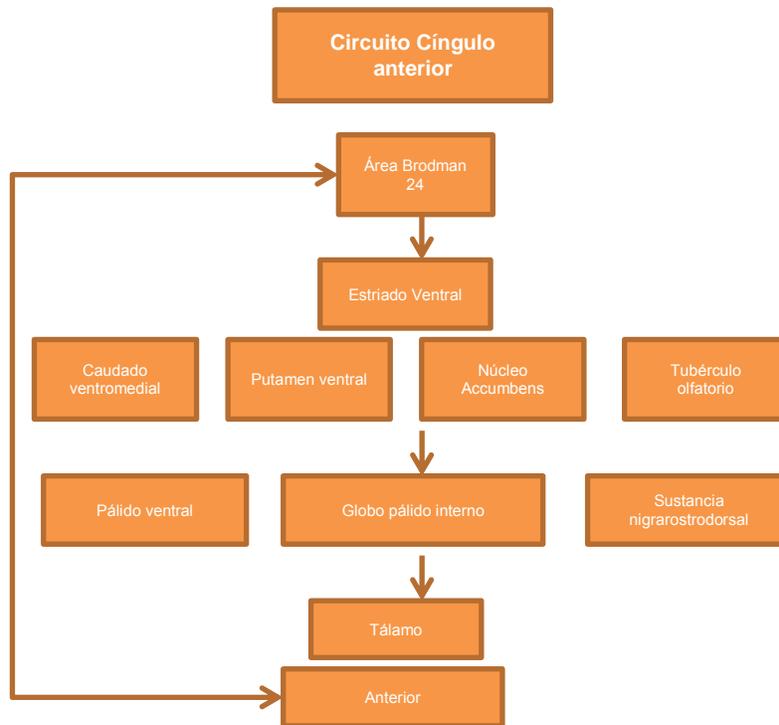


Figura 10: Esquemas que muestra los 5 circuitos fronto-subcorticales y sus conexiones(Cummings & Tekin, 2002).

3.4 Funcionamiento Ejecutivo, Estudios de Imagen y Tabaquismo

El rol de la funcionalidad de los lóbulos frontales es parte del análisis en personas con dependencia al tabaco y ésta ha sido descrita en diversos estudios (Ernst, 2001; Stevens, et al. 2014). En el 2014, Stevens y colaboradores realizaron un análisis de diversos artículos sobre diferencias en aspectos cognitivos de la impulsividad (inhibición cognitiva y motora y toma de decisiones de manera impulsiva) en individuos adictos. La discusión de los autores en éste artículo se basa en la clara evidencia sobre las dificultades de impulsividad e inhibición en personas adictas, impactando sobre la adecuada toma de decisiones e impulsividad a conductas de riesgo relacionadas con la misma adicción así como la dificultad para mantener apego y continuar con tratamientos.

Por otra parte, Dawkins y su equipo de trabajo, en el 2007 llevaron a cabo un estudio con 145 fumadores evaluando funcionamiento ejecutivo: procesos de inhibición medidos a partir de una tarea de movimientos oculares antisacádicos, memoria de trabajo espacial y

fluidez verbal. Los hallazgos que reportan reflejan dificultades inhibitorias motoras durante la abstinencia por una noche y siendo atenuadas después de la administración de nicotina (Dawkins, Powell, West, Powell & Pickering, 2007).

Los avances tecnológicos en estudios de imagen han permitido descubrir mucho más sobre la funcionalidad de los lóbulos frontales y su relación con las adicciones, llegando principalmente a la conclusión de una afectación en procesos inhibitorios y toma de decisiones (Brody, 2006) así como los cambios que se observan en el cerebro después de un periodo de abstinencia, siendo el caso del estudio realizado por Karama y colaboradores con 345 no fumadores, 223 ex-fumadores y 36 fumadores. Los participantes fueron evaluados con Resonancia Magnética (RM) donde, controlando las variables de sexo y edad, se observó un adelgazamiento de la corteza cerebral en las personas fumadoras comparadas con aquellas que dejaron de fumar (clasificadas por más de 28 años y por menos de 28 años sin fumar) y que nunca han fumado. Este adelgazamiento dependió de la cantidad promedio de 24.4 paquetes/año fumados. Ya que con éste promedio de cigarrillos consumidos, el adelgazamiento resulta significativo y corrobora la hipótesis de susceptibilidad a demencia. Por otro lado, cada año sin fumar reflejó cambios en el grueso de la corteza, indicando que mientras más tiempo sin fumar existe una mejora cerebral (Karama, et al. 2015).

Otros estudios importantes que preceden al de Karama, son el de Gallinat y equipo de trabajo del 2006 y el de Brody e investigadores del 2004. En el primer estudio se evaluaron a 22 fumadores y 23 no fumadores siendo la mayoría diestros y similares en sexo y edad. Los autores encontraron una reducción de materia gris en cerebelo, áreas de los lóbulos temporal y occipital, cíngulo y giro frontal superior así como área motora suplementaria (Gallinat, et al. 2006). En el segundo, después de evaluar con RM a 19 fumadores y 17 no fumadores de entre 21 y 65 años de edad, observaron una disminución en volumen en la sustancia gris en áreas cerebrales prefrontales (principalmente corteza dorsolateral y ventrolateral) de fumadores, siendo mayor la disminución cuando existe un mayor consumo de cigarrillos (Brody, et al. 2004).

Incluso en estudios de estimulación cerebral se observa el papel de los lóbulos frontales en el proceso de la adicción al tabaco (Wing, et al. 2013), Amiaz y colaboradores evaluaron el efecto de diez sesiones de estimulación transcraneal en la corteza prefrontal dorsolateral

combinada con estímulos neutrales como por una persona usando una engrapadora y con estímulos relacionados a fumar como una persona encendiendo un cigarro. Evaluaron a 48 fumadores con consumo promedio de una cajetilla diaria motivados a dejar de fumar. Después de la intervención se observó una disminución significativa de deseo por fumar y del puntaje de adicción reportado en los cuestionarios aplicados a los participantes fumadores (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus & Zangen; 2009).

CAPITULO 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de existir una descripción de diversos estudios que han demostrado el impacto que tiene el fumar sobre el funcionamiento cognoscitivo (Durazzo, et al. 2010). Aún no está claro el papel de fumar, a largo plazo, sobre los proceso cognitivos. Algunos estudios se han realizado con personas fumadoras en diferentes periodos cortos de abstinencia (Jacobsen, et al. 2005) y otros bajo un esquema experimental donde únicamente se administra nicotina (Jasika, et al. 2013). Pero ninguno a valorado los procesos ejecutivos durante el tabaquismo activo y después de un periodo de abstinencia mayor a una semana, siendo la nicotina el principal componente bioactivo del tabaco y que la mayoría de los efectos neurobiológicos y cognoscitivos de fumar, son debido al efecto directo e indirecto pero constantes a la exposición y combustión del conjunto de sustancias químicas contenidas en el cigarro (Durazzo, et al. 2010). Por lo que el objetivo de este trabajo fue observar los cambios en el funcionamiento ejecutivo después de un periodo de por lo menos 6 meses libres de tabaco así como la comparación estos con personas no fumadoras pareads por edad, sexo y escolaridad. Ampliar los estudios sobre el impacto de la adición tal tabaco y su relación con el funcionamiento ejecutivo permite tener un conocimiento y bases más sólidas para formular nuevas explicaciones y estrategias dentro de las intervenciones en los tratamientos para dejar de fumar, así como en las campañas preventivas contra el tabaco.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el desempeño en el funcionamiento ejecutivo de un grupo de fumadores con respecto a un grupo de no fumadores

OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar si fumar tabaco tiene un impacto sobre los procesos de inhibición, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, planeación y/o solución de problemas.

Determinar si existen cambios en procesos de inhibición, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, planeación y/o solución de problemas antes y después de un periodo de 6 meses de abstinencia de consumo de tabaco en personas fumadoras.

CAPÍTULO 5. MÉTODO

- **Tipo y diseño de investigación**

Estudio observacional, longitudinal prospectivo

- **Definición de variables**

- Variable dependiente: Desempeño neuropsicológico del Funcionamiento Ejecutivo medido por los puntajes obtenidos a partir de la aplicación de la Batería de Funcionamiento Ejecutivo Delis-Kaplan.
- Variables de control: Edad, sexo, escolaridad

- **Muestra**

La muestra quedó conformada por 28 participantes fumadores diestros, de nacionalidad mexicana, de los cuales 18 fueron hombres y 10 mujeres. Quince participantes no dejaron de fumar por un periodo mínimo de 6 meses, 13 reportaron abstinencia vía telefónica a los 6 meses y 11 de éstos asistieron a la segunda valoración con la cual se concluía la etapa de evaluación de participantes (Figura 11). Los participantes fueron conformados a partir de los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: a) Mexicanos con tabaquismo activo que desearan dejar de fumar, b) lateralidad diestra, c) historia de tabaquismo de por lo menos 10 paquetes años, d) que

fuera la primera vez que intentaban dejar de fumar y e) que no se encontraran desempleados.

Criterios de exclusión: a) Pacientes que no quisieran participar en el estudio, b) presencia de alguna enfermedad sistémica asociada a alteración cognitiva como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), c) presencia o antecedente de cualquier patología del sistema nervioso central que pudiera afectar la cognición, d) presencia de enfermedades psiquiátricas, según criterios DSM-IV-R, e) historia o presencia de abuso de alcohol o alguna otra droga psicotrópica y f) pacientes que refirieran encontrarse bajo la influencia de algún medicamento con impacto sobre el sistema nervioso central.

Dentro de la población de trabajadores del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) se reclutaron 16 controles no fumadores parecidos a los fumadores en edad, escolaridad y sexo con las siguientes características: nunca haber fumado, diestros, sin presencia de alguna enfermedad sistémica como diabetes o EPOC (descartadas por estudios de laboratorio y espirometría), sin presencia o antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, sin estar bajo tratamiento farmacológico de ningún tipo y con índice de masa corporal entre 18 y 25kg/m² clasificado como peso dentro del rango normal.

- **Escenario**

Esta investigación se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) dentro del Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).

Figura 11. Muestra

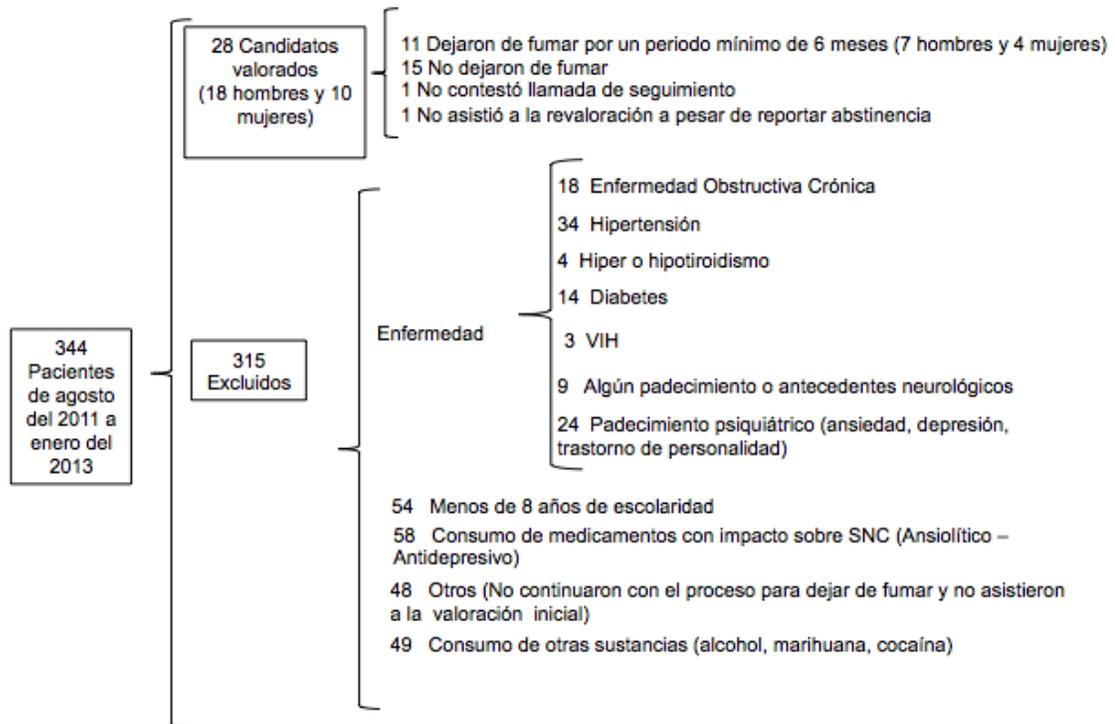


Figura 11. Señala cómo quedó conformada la muestra después de haber reclutado a 344 pacientes inicialmente

• **Instrumentos**

Se aplicó la batería neuropsicológica Sistema de Funciones Ejecutivas Delis-Kaplan. Esta batería permite realizar la valoración del funcionamiento ejecutivo en adultos a través de subpruebas divididas por modalidad, tanto verbal como ejecutiva (Tabla 8). Está constituida por 9 subpruebas: *Trail Making*, *Verbal Fluency Test* (Fluidez verbal) *Design Fluency Test* (Fluidez de diseño), *Color-Word Interference Test* (Prueba de interferencia: color-palabra), *Sorting Test*, *Twenty Questions Test* (20 preguntas), *Word Context Test* (Contexto mundial), *Tower Test* (Torre) and *Proverb Test* (Refranes o proverbios). Cuenta con 2 versiones (A y B) de aplicación para controlar el efecto

aprendizaje. Está diseñada para observar el procesamiento ejecutivo de funciones como flexibilidad cognitiva, inhibición, solución de problemas, planeación, control de impulsos, formación de conceptos, pensamiento abstracto y creatividad; tanto en modalidad verbal como espacial (Delis, et al. 2001;Homack & Riccio, 2005).

La batería de Funcionamiento Delis-Kaplan únicamente está estandarizada y posee normas para población estadounidense por lo que para realizar la presente investigación un traductor y neuropsicólogo realizó una traducción al español de la prueba completa y para el análisis estadístico y neuropsicológico de los datos se ocuparon las puntuaciones crudas.

Tabla 8. Descripción de las 9 subpruebas del Sistema de Funciones Ejecutivas Delis-Kaplan

Nombre de la Subprueba	Unidad de Medida	Modalidad	Como está constituida cada subprueba	Principal(es) proceso(s) cognitivo que evalúa	Correlato neuroanatómico
Trail Making Test	Tiempo	No verbal	5 condiciones que consisten en ordenar e intercalar números y letras	Memoria de trabajo Flexibilidad cognoscitiva Velocidad Motora	Corteza dorsolateral
Fluidez verbal	Número de palabras	Verbal	Conformada por 3 condiciones: 1) Fonológica 2) Semántica 3) Semántica intercalada	Fluidez verbal Velocidad de procesamiento Acceso a almacén lexical	Corteza dorsolateral
Fluidez de diseño	Número de diseños	No verbal	Consta de 3 condiciones donde se deben realizar diversos diseños gráficos utilizando 4 líneas	Fluidez no verbal Flexibilidad cognoscitiva	Corteza dorsolateral
Prueba de interferencia color-	Tiempo	Verbal	Conformada por 4 condiciones: a) Palabra b) Color c) Palabra-color	Inhibición cognoscitiva Es el mismo paradigma evaluado en la prueba neuropsicológica Stroop	Corteza medial

			d) Palabra-color-interferencia		
Sorting Test	Número de categorías	Verbal y no verbal	Condiciones 1 y 2	Razonamiento Solución de problemas Inducción-abstracción categórica Flexibilidad Mental	Corteza dorsolateral
Contexto Mundial	Puntaje	Verbal	Constituida por 10 palabras y un ejemplo. Dando un total de 11 reactivos.	Razonamiento deductivo Valoración hipotético Flexibilidad mental	Corteza dorsolateral
20 preguntas	Puntaje	Verbal	Conformada por una sola condición que consta de 4 objetos diferentes donde se deben abstraer las características tanto generales como particulares de los mismos	Solución de problemas Inducción-abstracción categórica	Corteza dorsolateral
Torre	Número de movimientos	No verbal	Constituida por 9 reactivos, cada uno organizado por nivel de	Planeación y solución de	Corteza

	y Puntaje		complejidad.	problemas	dorsolateral
Proverbios (Refranes)	Puntaje	Verbal	Condición 1: evocación libre Condición 2: con opciones de respuesta	Abstracción	Corteza orbitofrontal

Escala de Adicción de Fagerström: Esta escala arroja resultados cuantitativos del grado de dependencia a la Nicotina. Consiste en 6 preguntas con respuestas múltiples con un puntaje mínimo de 0 y máximo de 10 indicando el grado de dependencia a la Nicotina (Confiabilidad: alfa de Cronbach de .86). Fagerström analiza dos dimensiones de la dependencia: uno es el grado de urgencia de restablecer los niveles de Nicotina a un nivel mínimo después del periodo de abstinencia nocturna y la persistencia mediante la cual el fumador mantiene los niveles de Nicotina durante las horas de vigilia (Meneses-Gaya, Zuardi, Loureiro, Crippa, 2009; Pérez-Ríos, Santiago-Pérez, Alonso, Malvar, Hervada & de León, 2009).

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Cuántos cigarros fuma diariamente?	31 o más 21 a 30 11 a 20 Menos de 10	3 2 1 0
¿Cuánto tiempo después de despertarse, inicia a fumar?	Menos de 5 minutos De 6 a 30 minutos El primero de la mañana Otros	3 2 1 0
¿Cuál cigarro le es más difícil de omitir?	El primero de la mañana Algún otro	1 0
¿Le es difícil dejar de fumar en donde está prohibido?	Si No	1 0
¿Fuma más por las mañanas que durante el resto del día?	Si No	1 0
¿Fuma incluso si tiene que quedarse en la cama por enfermedad?	Si	1

	No	0
--	----	---

- **Procedimiento**

Este estudio se realizó en La Clínica de Ayuda para dejar de fumar del Departamento en Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) de la Ciudad de México y fue aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER con el código C35-11 de proyecto asignado.

Se reclutaron 28 participantes mexicanos de un total de 344 personas con tabaquismo activo que llegaron a la clínica de tabaquismo por informes sobre tratamiento e interesados en dejar de fumar.

Los participantes fueron invitados a participar en la investigación y los que aceptaron llenaron y firmaron un consentimiento informado. Posteriormente, se evaluaron neuropsicológicamente y se les realizaron los estudios médicos y cuestionarios iniciales antes de dejar de fumar. Luego, ingresaron a un tratamiento psicológico con base psicológica cognitivo-conductual para dejar de fumar. Dicho tratamiento tuvo una duración de 5 semanas más el seguimiento por 6 meses. Con el fin de mantener uniformidad en las evaluaciones neuropsicológicas y sesiones de tratamiento cognitivo-conductual, éstas fueron realizadas por el mismo neuropsicólogo y administradas de acuerdo a los procedimientos estándar descritos en los manuales correspondientes. Todas las valoraciones neuropsicológicas fueron realizadas con la misma batería utilizando las opciones A y B para la valoración inicial y para la revaloración respectivamente para evitar el efecto de aprendizaje.

A cada uno de los participantes se les realizó medición de monóxido de carbono, una junto con la valoración neuropsicológica basal (antes de dejar de fumar) y otra a los 6 meses, en el caso de los participantes que se mantuvieron en abstinencia por éste periodo. Asimismo, al grupo de no fumadores se les realizó una la evaluación neuropsicológica basal y una medición de monóxido de carbono. Cada valoración y medición se realizaron en una sola sesión con duración aproximada de una hora y cuarto.

Al terminar la 1ª valoración, en el caso de los controles y la 2ª valoración, en el caso de los pacientes que se mantuvieron en abstinencia, se les otorgó una retroalimentación escrita, resolviendo dudas al respecto y agradeciendo su participación.

Después de haber finalizado el tratamiento para dejar de fumar, se realizó seguimiento vía telefónica para corroborar abstinencia a los 3, 5 y 6 meses.

A los 6 meses, antes de cada revaloración neuropsicológica presencial, se realizó la segunda medición de monóxido de carbono (menos de 6ppm) confirmando la abstinencia. Los pacientes que contestaron las llamadas y refirieron haber recaído antes de los 6 meses, no accedieron a una segunda valoración, retroalimentación o seguimiento.

Como medidas iniciales para todos los participantes se utilizaron:

- a) Examen e interrogatorio médico completo incluyendo historia de tabaquismo.
- b) Medición de monóxido de carbono. Se utilizó un equipo bedfont *piCO* + *Smokerlyzer*. Clasificando: ≥ 6 particular por millón (ppm) como fumadores y ≤ 6 ppm como no fumadores
- c) Escala de Adicción de Fagerström

- **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos fueron capturados y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 15.0

- Para analizar las variables demográficas y para evaluar las diferencias entre las mediciones de fumadores y no fumadores (controles) Se utilizó estadística descriptiva con la prueba U de Mann-Whitney
- Para analizar los cambios en todas las subpruebas de la prueba Delis-Kaplan de las mediciones basales de fumadores con respecto a los seis meses de abstinencia de tabaco se utilizó la prueba Wilcoxon.

Las pruebas estadísticas fueron a dos colas, con un valor del de $p=0.05$ o menor considerado como indicador de significancia estadística.

CAPITULO 6. RESULTADOS

Tabla 9. Características demográficas de fumadores y no fumadores

	Grupos			<i>p</i>
	Total	Fumadores	Controles	
Características	27 (100%)	11 (40.74%)	16 (59.26%)	
Edad	45 ± 12	45 ± 2	42 ± 11	.084
Género	27 (100)	11 (100)	16 (100)	
Femenino	10 (37.04)	4 (36.36)	6 (37.50)	1.00
Masculino	17 (62.96)	7 (63.64)	10 (62.5)	
Años de educación	27 (100)	11 (100)	16 (100)	
9 años	4 (14.81)	3 (27.27)	1 (6.25)	.111
11 años	3 (11.11)	1 (9.09)	2 (12.5)	
13 años	9 (33.33)	5 (45.45)	4 (25)	
15 años	11 (40.74)	2 (18.18)	9 (56.25)	
Coppm	9 ± 12	20 ± 14	2 ± 2	.000*
Años fumando	30 ± 9	30 ± 9		>.001*
Índice tabáquico	19 ± 10	19 ± 10		>.001*
Puntaje en Fagerström	5 ± 2	5 ± 2		>.001*

Nota: Los porcentajes aparecen entre paréntesis. Coppm = partículas por millón de Monóxido de Carbono **p* < .05

La tabla 9 muestra las características demográficas de la muestra y de los controles. Se utilizaron años de escolaridad ya que algunos de los participantes tenían grado de estudios incompletos. La edad y el grado de estudios, dado que no son significativos, no pueden explicar las diferencias observadas en funcionamiento ejecutivo entre ambos grupos.

DIFERENCIAS ENTRE FUMADORES Y NO FUMADORES**Tabla 10.** Diferencias en los resultados en cada una de las 9 subpruebas de la Prueba Delis-Kaplan entre fumadores y no fumadores

Subprueba	Media fumadores	Media controles	U	<i>p</i>
TMT condición 1	22.72	20.06	62.50	.206
TMT condición 2	39.72	35.38	65.00	.255
TMT condición 3	42.54	35.31	58.50	.145
TMT condición 4	95.63	63.94	39.00	.015*
TMT condición 5	49.09	40.63	79.00	.656
Fluidez verbal fonológica	37.54	38.56	76.00	.553
Fluidez verbal semántica	42.09	44.94	70.50	.386
Fluidez verbal de categorías	14.45	16.63	43.50	.026*
Fluidez verbal de categorías intercaladas	13.63	17.19	36.00	.008*
Fluidez de diseño condición 1	10.36	11.50	63.00	.214
Fluidez de diseño condición 2	12.00	14.25	56.00	.112
Fluidez de diseño condición 3	7.18	9.50	58.50	.140
Fluidez de diseño Total	31.54	35.19	61.00	.182
Prueba de color-interferencia Condición 1	31.18	26.75	34.50	.008*
Prueba de color-interferencia Condición 2	23.63	23.63	84.00	.843
Prueba de color-interferencia Condición 3	47.18	36.56	37.00	.012*

Prueba de color-interferencia Condición 4	78.09	63.25	43.50	.028*
ST condición 1 - Descripción	30.09	34.75	65.50	.266
ST condición 2	23.81	29.88	58.50	.143
Descripción				
Contexto mundial	21.72	21.56	87.00	.960
20 preguntas – puntaje inicial	28.90	28.00	84.50	.862
Subprueba	Media fumadores	Media controles	U	<i>p</i>
20 preguntas –total de preguntas	27.54	26.56	73.50	.473
Torre # tiempo total	505.45	511.69	84.00	.843
Torre - puntaje total	17.72	18.31	82.00	.766
Proverbios	21.54	22.63	84.50	.862
Proverbios Opción múltiple	24.00	23.31	83.50	.821

Nota: TMT = Trail Making Test; ST = Sorting Test; U = U de Mann-Whitney

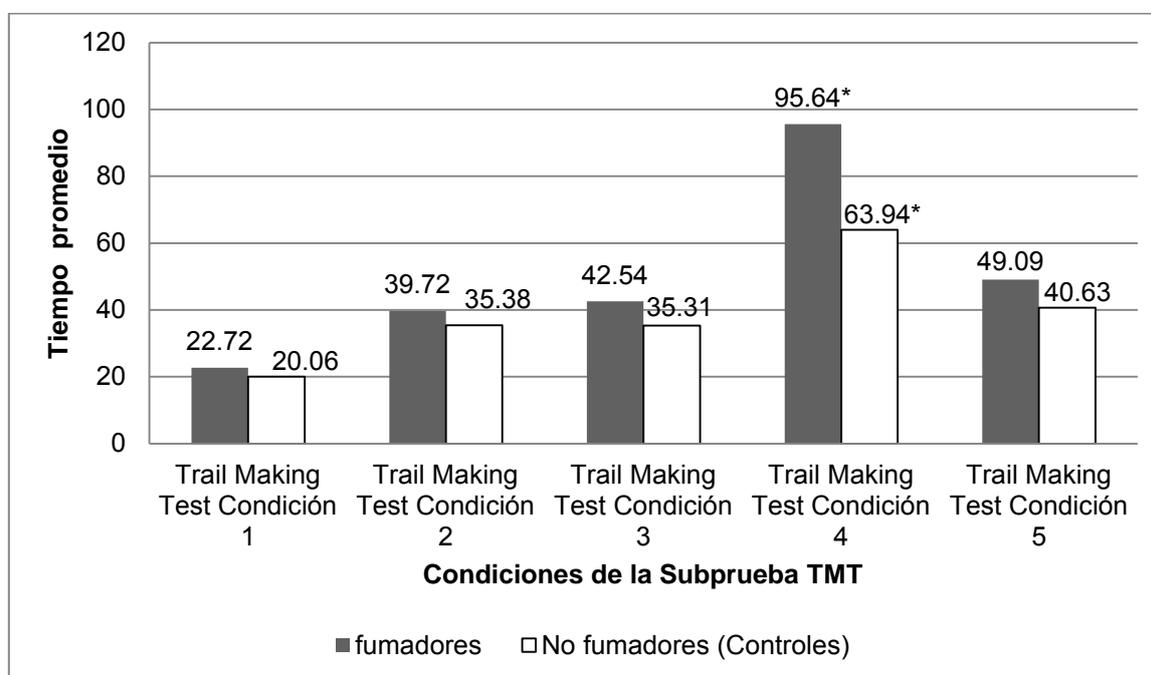
* $p < .05$

La tabla 11 muestra los resultados de la comparación de 9 subpruebas que revelan el desempeño de funcionamiento ejecutivo entre el grupo de fumadores ($n=11$) y el de no fumadores ($n=16$). Seis indicadores de 3 subpruebas muestran cambios estadísticamente significativos: *Trail Making Test*; condición 4, fluidez verbal categórica y categórica intercalada, y subprueba color-interferencia; condiciones 1, 3 y 4.

A continuación se presentan los hallazgos estadísticamente significativos entre fumadores y no fumadores por proceso neuropsicológico.

Memoria de trabajo (*Trail Making Test*. Condición 4)

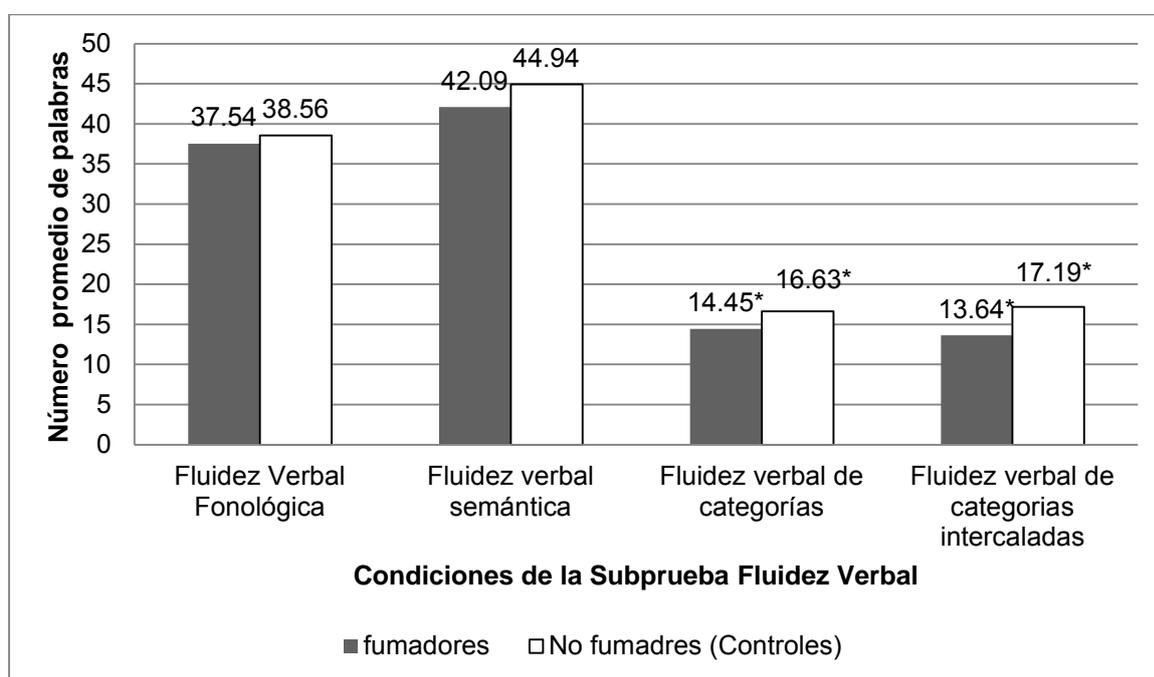
Figura 12. Se muestra el tiempo promedio para realizar cada una de las condiciones de la subprueba *Trail Making Test*. En la condición 4 de la subprueba *Trail Making Test* se encontró menor tiempo de ejecución en los no fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas con una p de .015.



Nota: *Subprueba con cambio estadísticamente significativo. TMT= *Trail Making Test*

Fluidez verbal (Fluidez verbal semántica y fonológica y Fluidez de categorías)

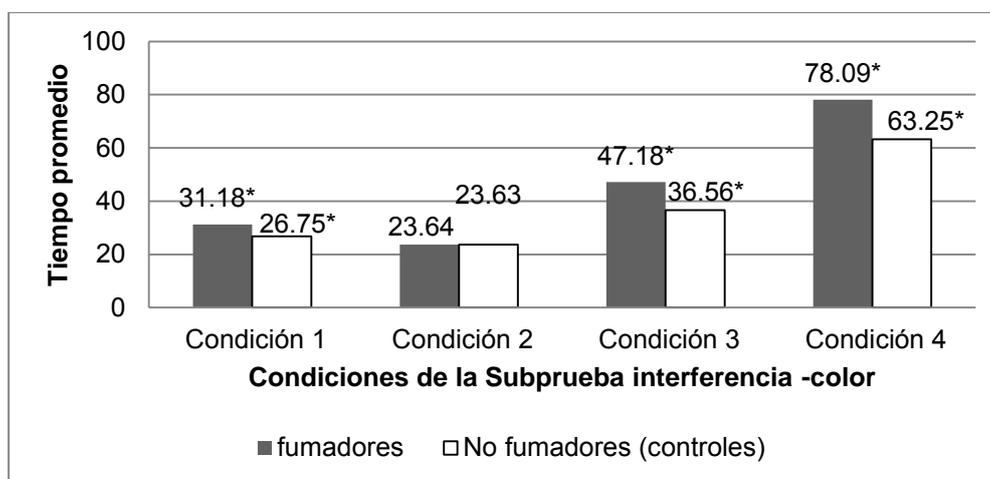
Figura 13. Se muestra el promedio de palabras evocadas en las 4 subpruebas de fluidez verbal. En las condiciones de fluidez verbal y semántica, no se encontraron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores. En la condición Fluidez verbal de categorías se encontró mayor cantidad de palabras en los no fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas con una p de 0.026. De la misma manera, en la condición Fluidez verbal categorías intercaladas, se encontraron diferencias significativas con una p de 0.008



Nota: *Subprueba con cambio estadísticamente significativo

Inhibición cognoscitiva (Subpruebas interpreferencia-color)

Figura 14. Muestra el tiempo promedio en terminar cada una de las condiciones de la subprueba de color-interferencia. En tres de las cuatro condiciones de la subprueba color-interferencia se encontraron diferencias entre fumadores y no fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas en la condición 1 con una p de 0.008, en la condición 3 con una p 0.012 y en la condición 4 con una p 0.028



Nota: *Subpruebas con cambio estadísticamente significativo

**DIFERENCIAS EN DOS CORTES DE TIEMPO EN FUMADORES.
ANTES Y DESPUÉS DE UN PLAZO DE 6 MESES EN ABSTINENCIA DE
TABACO**

Tabla 11. Diferencias en los puntajes obtenidos en la Prueba Delis Kaplan en dos cortes de tiempo de fumadores; antes de haber dejado de fumar y con 6 meses de abstinencia.

Subprueba	Media pre	media post	Z	p
TMT condición 1	22.72	20.81	-1.097	.286
TMT condición 2	39.72	41.90	-.356	.722
TMT condición 3	42.54	39.63	-.489	.605
TMT condición 4	95.63	78.00	-2.315	.021*
TMT condición 5	49.09	36.63	-2.005	.045*
Fluidez verbal fonológica	37.54	39.72	-.701	.483
Fluidez verbal semántica	42.09	41.27	-.670	.503
Fluidez verbal de categorías	14.45	13.54	-1.336	.181
Fluidez verbal de categorías intercaladas	13.63	14.90	-1.292	.196
Fluidez de diseño condición 1	10.36	12.45	-1.398	.162
Fluidez de diseño condición 2	12.00	14.00	-1.702	.089
Fluidez de diseño condición 3	7.18	6.54	-.359	.720
Fluidez de diseño Total	31.54	33.54	-.713	.476
Prueba de color-interferencia Condición 1	31.18	30.45	-.870	.384
Prueba de color-interferencia Condición 2	23.63	23.54	-.478	.633

Prueba de color-interferencia Condición 3	47.18	45.27	-.757	.449
Prueba de color-interferencia Condición 4	78.09	72.81	-1.515	.130
ST condición 1	30.09	32.54	-.757	.449
ST condición 2	23.81	29.45	-2.327	.020*
Descripción				
Contexto Mundial	21.72	24.00	-1.790	.074
Subprueba	Media pre	media post	Z	p
20 preguntas – puntaje inicial	28.90	29.18	-.623	.533
20 preguntas –total de preguntas	27.54	26.36	-1.251	.211
Torre # tiempo total	545.45	406.54	-1.778	.075
Torre - puntaje total	17.72	19.81	-2.411	.016*
Proverbios	21.54	21.54	-.102	.919
Proverbios Opción múltiple	24.00	24.54	-.850	.395

Nota: TMT = Trail Making Test; ST = Sorting Test; Z = Wilcoxon

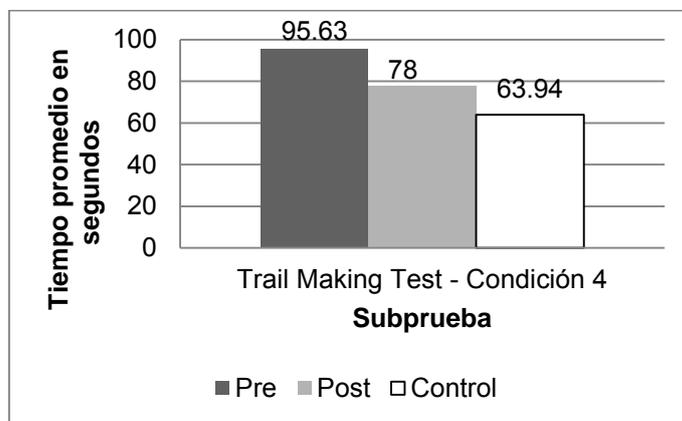
* $p < .05$

La tabla 10 muestra los resultados de dos cortes de tiempo, antes de dejar de fumar y con 6 meses de abstinencia, obtenidos en cada una de las 9 subpruebas neuropsicológicas Delis-Kaplan. Los resultados revelan que hubo pocas diferencias entre la valoración basal de fumadores y la valoración después de 6 meses sin consumo de tabaco. Observándose mejoría en 3 de 9 subpruebas, es decir, en un 33% del total de las pruebas. Las diferencias significativas se observan en las puntuaciones de las subpruebas de *Trail Making Test* en sus condiciones 4 y 5, en la subprueba *Sorting Test* en la condición 2 de descripción, así como en la puntuación final de la subprueba de la Torre. La exploración indica una disminución en el tiempo del *Trail Making Test*, mientras que la puntuación aumentó para *Sorting Test* así como el puntaje de la Torre.

A continuación se presentan por proceso neuropsicológico los hallazgos significativos de las diferencias entre las dos valoraciones realizadas a fumadores.

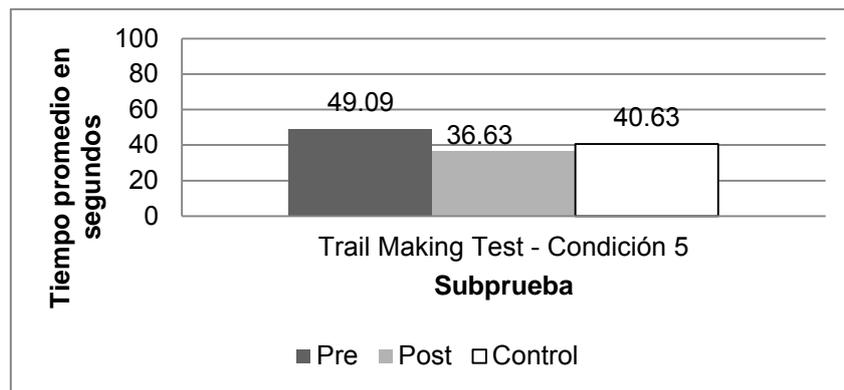
Memoria de trabajo (*Trail Making Test* - Condición 4)

Figura 15. Gráfica de Tiempo total (en segundos) requerido para terminar la tarea de memoria de trabajo. En la condición 4 de la subprueba *Trail Making Test* se encontró una disminución en el tiempo en la segunda valoración realizada a fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas con una p de .021.



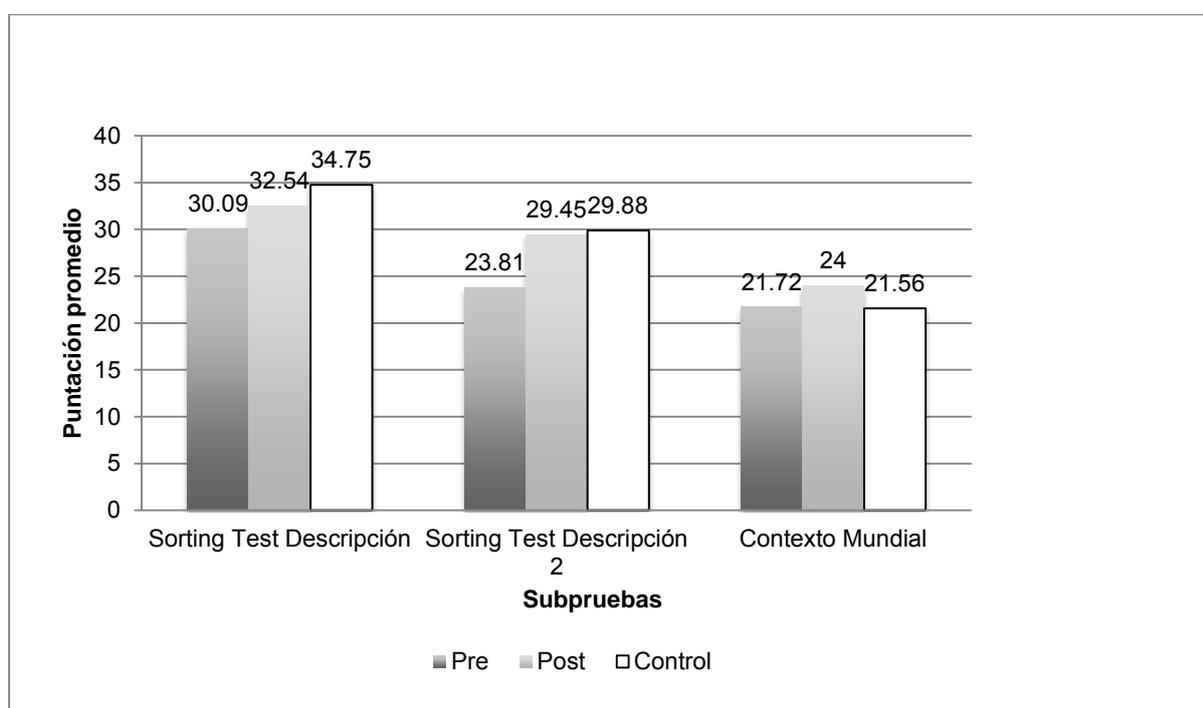
Velocidad motora (*Trail Making Test* - Condición 5)

Figura 16. Gráfica de Tiempo (en segundos) total requerido para terminar la tarea de velocidad motora. En la condición 5 de la subprueba *Trail Making Test* se encontró una disminución en el tiempo en la segunda valoración realizada a fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas con una p de .045.



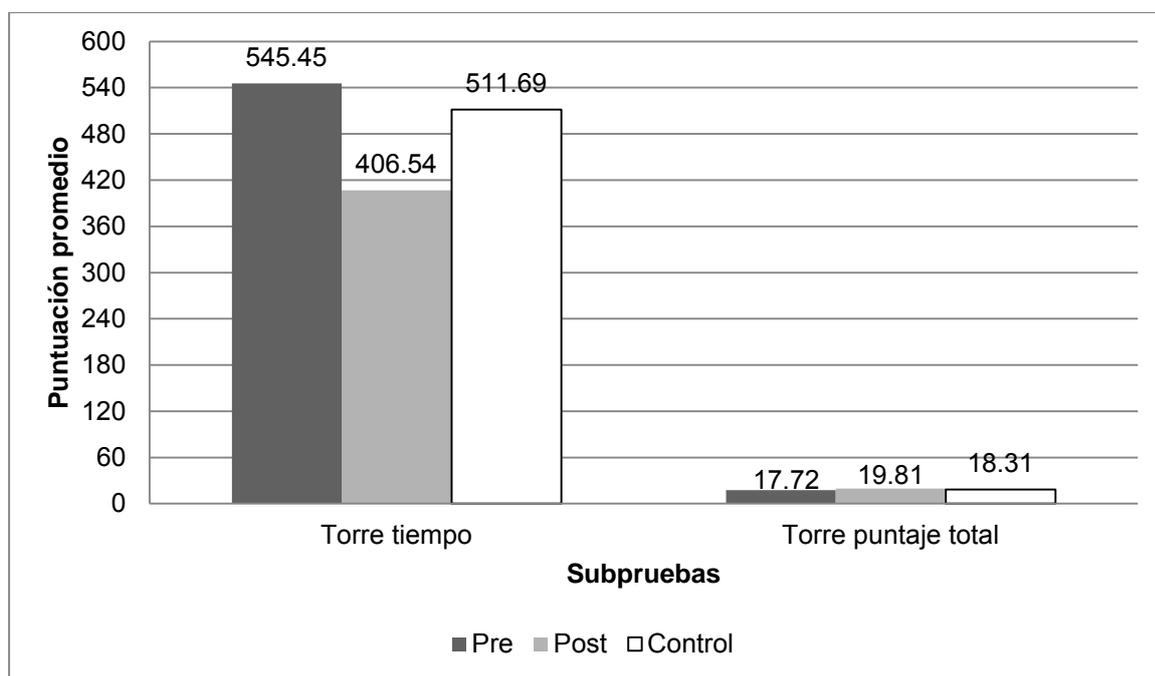
Pensamiento inductivo/deductivo (*Sorting Test* y Contexto Mundial)

Figura 17. Muestra los puntajes logrados en cada una de las condiciones de las subpruebas *Sorting Test* y Contexto Mundial. En la subprueba *Sorting Test* se observó un aumento en la condición de “puntaje descripción 2 total”, indicando mayor número de categorías logradas al final de la tarea. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas con una *p* de .02. En el caso de la subprueba Contexto Mundial no se encontraron cambios significativos en ninguna de las condiciones de la subprueba entre las dos valoraciones.



Solución de problemas/generación de estrategias (Torre)

Figura 18. Muestra número de movimientos realizados, tiempo total para terminar la tarea y puntaje total logrado en la subprueba Torre. En la subpruebade la Torre “puntaje total” se encontró un aumento en el mismo, indicando menor número de movimientos en la segunda valoración realizada a los fumadores. Por medio del análisis estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney, se detectaron diferencias significativas entre la primera valoración y la segunda con una *p* de .016.



CAPITULO 7. Discusión

El tabaquismo es una enfermedad que tiene impacto sobre el sistema nervioso central y su funcionamiento, existe una descripción de múltiples investigaciones al respecto (Durazzo, et al. 2010). Las dificultades y el análisis se han volcado sobre la controversia de si dicho impacto es positivo o negativo sobre las funciones cognitivas, esto, ha sido comúnmente evaluado únicamente con subpruebas y no con una batería neuropsicológica completa, por lo que el objetivo de éste trabajo fue identificar los cambios en el funcionamiento ejecutivo en personas fumadoras y después de un periodo de no fumar, así como la comparación del mismo funcionamiento entre fumadores y no fumadores evaluado neuropsicológicamente con una batería completa de pruebas de funcionamiento ejecutivo. Los principales hallazgos son dos: el primero, es que los fumadores presentan 33% de diferencias cognitivas en funciones ejecutivas en comparación a un grupo de no fumadores. Observándose cambios en 3 de 9 subpruebas. Siendo consistentes en parte con el objetivo específico de este trabajo, ya que no se observaron cambios en fluidez gráfica, planeación ni abstracción. El segundo; es que de igual manera, se observaron cambios en 3 de 9 subpruebas de funcionamiento ejecutivo después de por lo menos 6 meses de haber dejado de fumar. No siendo significativos los cambios en procesos de fluidez verbal, inhibición o abstracción. Pese a observarse un 33% de cambios significativos, estos resultados son consistentes con la hipótesis de que fumar causa cambios cognitivos (Sherrill, Holberg, Enrigh, Lebowitz & Burrows, 1994) y al igual que otros órganos, el cerebro, muestra cambios aparentemente positivos al pasar el tiempo cuando las personas dejan de fumar (Almeida, et al.; 2011). (Amiaz, et al. 2009).

Como se observa en las tablas, los puntajes arrojados a partir de la ejecución de los pacientes muestran tendencia a mejorar pero no arrojan resultados estadísticamente significativos. Pese al control de variables como edad, escolaridad y sexo, dada la pequeña muestra de este estudio no fue posible analizar con mayor detalle otras variables como la cantidad de cigarrillos fumados al día, edad de inicio y años fumando que podrían ser cruciales para explicar el porque no se encontraron cambios estadísticamente significativos en todas las subpruebas.

Al comparar la ejecución entre fumadores y no fumadores se observaron diferencias primordialmente en el desempeño de subpruebas de inhibición cognitiva y memoria de trabajo. Los cambios en éste último proceso coinciden con los resultados reportados por Ernst y colaboradores en el 2011. Y se plantean que a partir de una mejora en el tiempo de

ejecución en la subprueba *Trail Making Test*. Observándose un menor tiempo de ejecución en los participantes no fumadores a comparación de los fumadores. De la misma manera la mejora en fluidez categórica la podemos traducir a una mayor amplitud mnésica en manipulación de información, es decir, que la capacidad y cantidad para retener información es mayor (Richardson, Engle, Hasher, Logie, Stoltzfus & Zacks, 1996) Algunos autores plantean el impacto de la memoria de trabajo sobre otros procesos, tales como el aprendizaje a través de procesos atencionales y de flexibilidad cognitiva (Richardson, et al. 1996), por lo que podemos inferir que posiblemente la mejora en procesos de mantenimiento y manipulación de información se vea reflejada clínicamente en que el proceso de aprendizaje sea más eficiente, apoyando la adecuada codificación, mantenimiento y uso de herramientas para continuar la abstinencia al tabaco. Ahora bien, las diferencias encontradas en inhibición cognitiva pueden ser explicadas a partir de la capacidad, en los no fumadores, para bloquear o inhibir pensamientos relacionados con conductas de riesgo, en ésta caso de adicción al tabaco. En el caso de los fumadores, existe una necesidad por gratificación a corto plazo, dejando a un lado las consecuencias a largo plazo y prevaleciendo una disminución en el control inhibitorio (Crews & Boettiger, 2009). Este bajo control se ve reflejado en impulsividad, misma que hace difícil la oportuna toma de decisiones, manteniendo el ciclo de adicción. Podemos inferir que dos componentes cruciales en el control de la adicción se ven afectados en los fumadores a comparación con los no fumadores; la “impulsividad por elección”, que como ya se mencionó, existe una tendencia por preferir o elegir la gratificación inmediata y no a largo plazo, y por otro lado, la “impulsividad de acción”, marcada por una clara incapacidad o poca habilidad para detener el comportamiento a pesar de las consecuencias dañinas (Perry, et al. 2011).

Por otro lado, las diferencias encontradas en la línea del tiempo de 6 meses entre una valoración inicial y los pacientes que dejaron de fumar, las observamos en el desempeño de tareas de memoria de trabajo, abstracción y planeación. Por un lado reafirmamos la hipótesis del impacto que tiene el mantenimiento de información sobre la abstinencia. Planteando que la mejora en procesos de memoria de trabajo apoya el establecimiento de aprendizaje nuevo y el mismo mantenimiento de información generando mayores herramientas para mantenerse sin fumar. A su vez, para lograr el nuevo aprendizaje de dichas herramientas, resulta crucial la adecuada abstracción de información para lograr la creación de nuevos conceptos y estos a su vez generen las señales de reforzamiento que actúan en áreas prefrontales fortaleciendo vías de asociación entre neuronas de procesamiento de información, que llegan a una recompensa o meta (Miller, Freedman & Wallis, 2002). Como resultado, la corteza prefrontal construye

nuevos patrones de actividad que representan el establecimiento de metas (planeación) a las cuales se debe llegar. En esta investigación no fue posible realizar una segunda valoración y comparar el desempeño de los pacientes que recayeron y continuaron fumando, circunstancia que deja abierta la posibilidad a que algunos de los cambios observados entre la primera y la segunda valoración de los pacientes que si dejaron de fumar pudieran atribuirse en parte a la intervención psicológica y herramientas impartidas durante el tratamiento para dejar de fumar. De la misma manera, la comparación en el desempeño entre las personas que dejaron y no dejaron de fumar pudiera ayudar a dilucidar con mayor claridad los puntajes que, pese a tener tendencia a mejorar, no significativos en subpruebas relacionadas con fluidez verbal, inhibición cognitiva y planeación.

Planteamiento a futuro

Existen diversos estudios que sustentan cambios cerebrales en pacientes adictos a la nicotina, dichos cambios se observan en áreas cerebrales relacionadas con el funcionamiento ejecutivo (Loughead, et al. 2014). Con esta base es posible analizar la hipótesis de que las personas que generan mayor cantidad de herramientas fomentando el funcionamiento ejecutivo, les es más fácil dejar de fumar y/o mantenerse en abstinencia. Lo que nos lleva al planteamiento a futuro de un programa neuropsicológico para dejar de fumar. De ésta manera, al dejar de fumar y reforzar con estrategias neuropsicológicas podemos impactar sobre los circuitos involucrados en la adicción y las personas logren mantenerse en abstinencia. Dichas estrategias neuropsicológicas estarían dirigidas principalmente al funcionamiento ejecutivo e impactar sobre los sistemas de aprendizaje, rompiendo la asociación entre diversos estímulos y el fumar, ya que dicho aprendizaje también se vincula con el efecto de gratificación en abuso de drogas, siendo una de las principales razones por la cual los seres humanos las consumen (Baler & Volkow, 2006; Volkow, et al. 2013). En ésta línea de intervención para tratamiento de tabaquismo, podemos ver que sería ideal hacerlo dirigido hacia el funcionamiento ejecutivo, específicamente sobre el control inhibitorio, pudiendo incluso, no solo intervenir después para fortalecer, sino antes a nivel preventivo. Bajo la hipótesis de que al tener mayor control inhibitorio, las personas tendrían menor susceptibilidad o un factor menos para, dentro de un ambiente propicio, caigan en la adicción.

Limitaciones y futuras actuaciones

A pesar de la limitación del tamaño de la muestra en nuestro estudio debido a la cantidad de personas con diversos padecimientos que fueron excluidas, este estudio aporta información sobre una muestra conformada por personas sanas, con el fin de observar únicamente cambios de funcionamiento ejecutivo en personas fumadoras sin enfermedades que pudieran contribuir a dichos cambios. Para futuras investigaciones se plantea evaluar a los pacientes que no dejan de fumar, en los mismos cortes de tiempo que los que sí logran la abstinencia, comparando y esperando cambios neuropsicológicos entre ambas muestras y esperando observar puntajes mucho más altos en subpruebas de funcionamiento ejecutivo en las personas que si logran dejar de fumar.

CAPITULO 8. Conclusiones

Los resultados de este estudio indican algunos cambios cognitivos en las personas fumadoras que dejaron de fumar por 6 meses, comparados con personas no fumadoras. Estos resultados son consistentes con la hipótesis general de que existen cambios cognitivos después de un periodo sin fumar. Y ya que la población seleccionada no presenta ninguna variable que se haya reportado con impacto sobre el funcionamiento cognitivo (por diabetes, hipertensión, padecimientos neurológicos/psiquiátricos o consumo de medicamentos con impacto sobre el sistema nervioso central) los hallazgos son explicados a partir de la principal variable que es el consumo de tabaco.

La edad y el grado de estudios, dado que no son significativos estadísticamente, no pueden explicar las diferencias observadas en funcionamiento ejecutivo entre ambos grupos.

Aún cuando no existieron cambios estadísticamente significativos en todas las funciones cognitivas, todas mostraron mejora en unidad de medida en los no fumadores a comparación de los fumadores.

La evaluación neuropsicológica en pacientes fumadores estando encaminada a intervención, puede apoyar la generación de nuevos tratamientos y tareas cognitivas que fomenten en los pacientes el establecimiento de estrategias nuevas para lograr dejar de fumar.

Los fumadores presentan un menor desempeño en memoria de trabajo implicando diferencias en las conexiones entre corteza prefrontal, cíngulo e hipocampo derecho.

Los fumadores muestran menor desempeño en fluidez verbal implicando diferencias funcionales de vías entre la corteza prefrontal dorsolateral y corteza temporal de predominio izquierdo.

El desempeño de inhibición cognitiva es menor en los fumadores, indicando cambios en corteza dorsal anterior del cíngulo, regiones prefrontales orbitales, giro inferior frontal, corteza frontal ventrolateral.

Los fumadores presentan algunos cambios que pudieran reflejar un mejor desempeño en procesos de aprendizaje y memoria así como en control de impulsos e inhibición después de dejar de fumar, infiriéndose una mejoría funcional entre los lóbulos frontales y estructuras límbicas como el hipocampo y amígdala.

La velocidad de ejecución en tareas de memoria de trabajo mejoró implicando probables cambios entre circuitos prefrontales, cíngulo e hipocampo de predominio derecho.

Los tiempos de ejecución de tareas motoras reflejan cambios en la funcionalidad entre corteza prefrontal y corteza motora.

Los cambios observados en pensamiento deductivo podrían indicar un impacto sobre las conexiones entre la corteza temporal inferior y la corteza prefrontal dorsolateral.

Los cambios observados en planeación y formulación de metas podrían implicar cambios principalmente entre la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal.

Existen diversas estructuras relacionadas con el proceso de la adicción, la corteza dorsolateral prefrontal, corteza frontal inferior, corteza orbitofrontal, la corteza anterior del cíngulo, la amígdala y el hipocampo, son algunas de ellas. Éstas están ligadas a través de redes o circuitos; el Funcionamiento Ejecutivo y control inhibitorio, así como el relacionado con aprendizaje y condicionamiento y formación de hábitos.

En las personas en las que está establecida la adicción al tabaco existe una disfunción funcional frontal (Figura 19), ya que cualquier cambio funcional o lesión que altere la relación funcional de la corteza prefrontal con otras estructuras, sobre todo subcorticales, tiene repercusiones clínicas en su funcionamiento cerebral, podemos decir que la ingesta de tabaco es un factor determinante para generar cambios funcionales en el cerebro humano.

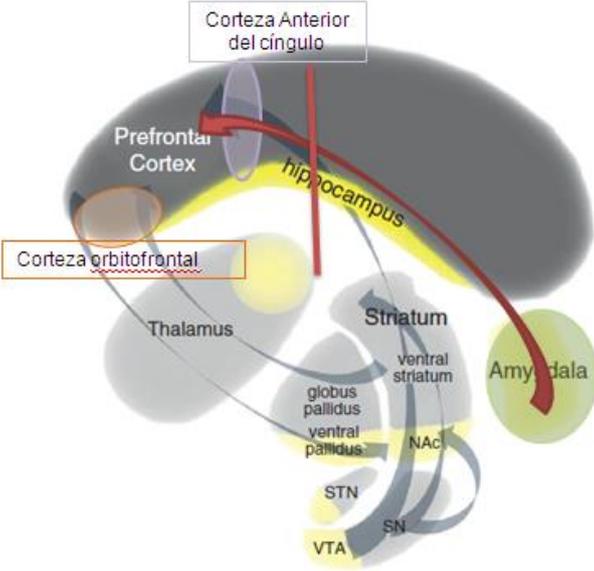


Figura 19. Vías afectadas en la adicción al tabaco

Referencias

- Almeida, O., Garrido, G., Alfonso, H., Hulse, G., Lautenschlager, N., Hankey, G. & Flicker, L. (2011). 24-Month effect of smoking cessation on cognitive function and brain structure in later life. *NeuroImage*. 55,1480–1489
- American Psychiatric Association. (2002). DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson
- American Psychiatric Association. (2013). DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Washington: American Psychiatric Publishing
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. & Zangen, A. (2009) Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 104, 653–660. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x
- Anderson, J.R. (2000). *Cognitive Psychology and its Implications*. Fifth ed., New York: Worth Publishers
- Anderson, V; Northan, E; Hendy, J & Wrennall, J. (2005). *Developmental neuropsychology: A clinical approach*. Nueva York: Psychology Press
- Aron, A. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist*. (13)3,214-228. DOI: 10.1177/1073858407299288

- Baddeley, A. (2002). Working Memory: Looking Back And Looking Forward. *Nature Reviews*. 4, 829-839. doi:10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. (2007). Working Memory, thought and action. *Published to Oxford Scholarship Online*. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198528012.001.0001
- Baler, R., Volkow, N. (2006) Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *TRENDS in Molecular Medicine*. (12),559-566. doi:10.1016/j.molmed.2006.10.005
- Benowitz, N. (2010). Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*. 362(24),2295-2303
- Benwell, M.E., Balfour, D.J.K. & Anderson, J.M., (1988) Evidence that tobacco smoking increase es the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *Journal of Neurochemistry*. 50, 1243-1247.
- Bloem, B., Poorthuis, R. & Mansvelder, H. (2014). Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. *Frontiers in Neural Circuits*. 8(17),8-16. doi: 10.3389/fncir.2014.00017.
- Breese, Ch., Marks, M., Logel, J., Adam, C., Sullivan, B., Collins A. & Leonard, Sh. (1997). Effect of Smoking History on [3H] Nicotine Binding in Human Postmortem Brain. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 282,7–13.
- Brody, A. (2006) Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res*. 40(5),404–418. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.04.012.

- Brody, A.L., Mandelkern, M.A., Jarvik, M.E., Lee, G.S., Smith, E.C., Huang, J.C;... London, E.D. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*. 55(1),77-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00610-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00610-3)
- Brody, A.L., Mukhin, A.G., Mamoun, M., Luu, T. (2015) Brain Nicotinic Acetylcholine Receptor Availability and Response to Smoking Cessation Treatment A Randomized Trial . *JAMA Psychiatry*. 71(7),797-805. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.138
- Buisson, B. & Bertrand, D. (2002). Nicotine addiction: the possible role of functional up regulation. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 23(3),130-136
- Camí, J. & Farré, M. (2004) Drug Addiction. *New England Journal of Medicine*. 349,975-86.
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P;... Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*.48,273 -291
- Collins, A. C. & Marks, M. J. (1989). Chronic nicotine exposure and brain nicotinic receptors- influence of genetic factors. *Progress in Brain Research*. 79,137-146
- Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E. & Casas, M. (2007). Sistema Dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*. 44 (1),23-31

- Cosgrove, K.P., Batis, J., Bois, F., Maciejewski, P.K., Esterlis, I., Kloczynski, T.,... Staley, J.K. (2009). beta2-Nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking. *Archive of General Psychiatry*. 66, 666-676
- Crane, P., Walker, R., Hubbard, R., Li, G., Nathan, D., Zheng, H.,... Larson, E. (2013). Glucose Levels and Risk of Dementia. *The New England Journal of Medicine*. 369,540-548. DOI: 10.1056/NEJMoa1215740
- Crews, F. & Boettiger, Ch. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 93,237–247
- Cummings, J. & Tekin, S. (2002). Frontal-Subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*. 53,647– 654
- Dawkins, L., Powell, J.H., West, R., Powell, J & Pickering A. (2007) A double-blind placebo-controlled experimental study of nicotine: II—Effects on response inhibition and executive functioning. *Psychopharmacology* (2007) 190:457–467. DOI 10.1007/s00213-006-0634-6
- Dawn, E. & Baunez, Ch. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34,50–72. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.07.003
- Delis, DC.; Kaplan, E.; Kramer, JH. (2001). Delis-Kaplan Executive Function System: Technical Manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Company

- Durazzo, T., Meyerthoff, D. & Nixon, S. (2010). Chronic Cigarette Smoking: Implications for Neurocognition and Brain Neurobiology. *International Journal of Environmental Reserch and Public Health*. 7,3760-3790; doi:10.3390/ijerph7103760
- Eldridge, A., Betson, T.R., Gama, V. & McAdam, K. (2015) Variation in tobacco and mainstream smoke toxicant yields from selected commercial cigarette products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.01.006>
- Encuesta Nacional de Adicciones, ENA (2012). Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. México
- Ernst, M., Heishman, S., Spurgeon, L. & London E. (2001). Smoking History and Nicotine Effects in Cognitive Performance. *Neuropsychopharmacology*. 25(3),313-320
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P.B., Y. cel, M., Lubman, D.I. & Bradshaw, J.L (2010) Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35,248–275
- Fernández, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revista Neurología*. 34 (7),659-664
- Flores, J. (2006). *Neuropsicología de Lóbulos Frontales*. México: Colección Juan Manzur Ocaña
- Flores, J. & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 8(1),47-58
- Flores, M.E. & Segura, J.E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 6(4),316-326

- Fried, P., Watkinson, B. & Gray, R. (2006). Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*. 28, 517–525
- Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L.K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T.,.....Staedtgen, M. (2006) Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *European Journal of Neuroscience*, 24,1744–1750, 2006. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05050.x
- Gifford, K., Badaracco, M., Liu, D., Tripodis, Y., Gentile, A., Lu,....Jefferson, A. (2013). Blood Pressure and Cognition Among Older Adults: A Meta-Analysis. *Archive Clinical Neuropsychology*.28(7),649-64. doi: 10.1093/arclin/act046
- Goldberg, E. (2002). El cerebro ejecutivo. Lóbulos frontales y mente civilizada. España: *Critica*
- González, E., Sánchez, G. & Bordas, B. (2000). Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista de neurología*. 31(6),566-577
- Guillot, C., Pang, R. & Leventhal, A. (2014) Anxiety Sensitivity and Negative Urgency A Pathway to Negative Reinforcement-Related Smoking Expectancies. *J Addict.Med.* 00,1–6. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000017
- Hancock, D.B., Martin, E.R., Stajich, J.M., Jewett, R., Stacy, M.A., Scott, B.L.,....Scott, W.K. (2007). Smoking, caffeine, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Archive Neurology* 64,576–580.

- Homack, S., Lee, D. & Riccio, C. (2005). Test Review: Delis-Kaplan Executive Function System. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27,599–609. DOI: 10.1080/13803390490918444
- Hongwanishkul, D., Happaney, K.R., Lee, W. & Zelazo, P.D. (2005) Assessment of Hot and Cool Executive Function in Young Children: Age-Related Changes and Individual Differences. *Developmental Neuropsychology*. 28(2), 617–644
- Inciardi, J. & McElrath, K. (2014). *The American Drug Scene, Readings in a Global Context*. Estados Unidos. Oxford University Press
- Jacobsen, L., Krystal, J., Mencl, E., Westerveld, M., Frost, S. & Puch, K. (2005). Effects of Smoking and Smoking Abstinence on Cognition in Adolescent Tobacco Smokers. *Biological Psychiatry*. 57,56–66. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.022
- Jasika, A., Zorick, T., Brody, A. & Stein, E. (2013). Dual role of nicotine in addiction and cognition: A review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*. 84,111-112. doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.015
- Jha, P. & Peto R. (2014). Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *The New England journal of Medicine*. 371(1),60-68. DOI: 10.1056/NEJMra1308383
- Junqué, C. & Barroso, J. (1997). *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis

- Jurado, S., Villegas, M.E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., Varela, R. (1998) Estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*. 21,26-31
- Karama, S., Ducharme, S., Corley, J., Chouinard-Decorte, F. Starr, J.M., Wardlaw, J.M., Bastin, M.E & Deary, I.J. (2015) Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex. *Molecular Psychiatry*.1-8
- Koob, G. (2009) Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*. 56,18-31
- Koob, G. & Simon, E. (2009) The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues*. 39(1),115-132.
- Koob, G. & Volkow, N. (2009). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*. 35(1), 217-238. doi:10.1038/npp.2009.110
- Lehto, J.E., Juujärvi, P., Kooistra, L. & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*. 21,59-80
- Lessov-Schlaggar, Ch., Pergadia, M., Khroyan, T. & Swan, G. (2008) Genetics of Nicotine Dependence and Pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 75(1),178-195.
- Levinthal, Ch. (2014). *Drugs, behavior and Modern Society*. Estados Unidos: Pearson

- Lezak, M. (1982). The problem of assessing executive function. *Internacional Journal of Pshycology*. 17,281-297
- Lezak, M., Howieston, D. & Loring, D (2004). Neuropsychological assessment. New York: *Oxford University Press*
- Li, M., Cheng, R., Ma, J. & Swan, G. (2003) A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction*. 98, 23–31
- Lorenzo, F.P., Ladero, Q.J.M., Leza, C.J.C. & Lizasoain, H.I. (2009) Drogodependencias, Farmacología, patología, psicología, legislación. México:Panamericana.
- Loughead, J., Wileyto, E.P., Ruparel, K., Falcone, M., Hopson, R., Gur, R. & Lerman, C. (2014). Working Memory-Related Neural Activity Predicts Future Smoking Relapse. *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/npp.2014.318
- Mansvelder, H., Aerde, K., Couey, J. & Brussaard, A. (2006). Nicotinic modulation of neuronal networks: fromreceptorstocognition. *Psychopharmacology*. 184,292–305
- Martins-Green, M., Adhami, N., Frankos, M., Valdez, M., Goodwin, B., Lyubovitsky, J.,... Curras-Collazo, M. (2014). Cigarette Smoke Toxins Deposited on Surfaces:Implications for Human Health. *Plos one*. 9(1),1-12
- Meneses-Gaya, I.C., Zuardi, A.W., Loureiro, S.R., Crippa. J.A. (2009). Psychometric properties of

the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *J Bras Pneumol.* 35(1),73-82.

Michael, G., Mizzi, R., Couffe, C. & Gálvez-García, G. (2014). Dissociable yet tied inhibitory processes: The structure of inhibitory control. *Cognitive Affective Behavior Neuroscience.* 14,1026–1040 DOI 10.3758/s13415-013-0242-y

Micheli, A. & Izaguirre, R. (2005). Tabaco y tabaquismo en la historia de México y de Europa. *Revista de Investigación Clínica.* 57(4),608-613

Micó, J.A., Moreno, B., Roca, V., Rojas, C., Ortega, A. (2000) Neurobiología de la adicción a nicotina. *Prevención Del Tabaquismo.* 2(2),101-105

Miller, E., Freedman, D.J. & Wallis, J.D. (2002) The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 357, 1123–1136. DOI 10.1098/rstb.2002.1099

Molina, G. (2008). Aproximación histórica a las alteraciones comportamentales por lesiones del córtex prefrontal: de Phineas Gage a Luria. *Revista de Neurología.* 46(3),175-181

Muñoz, M.A., Sanjuan, R., Fernandez-Santaella, M.C., Vila, J. & Montiya, P. (2011). Aspectos neuropsicológicos del craving por la nicotina Neuropsychological aspects of nicotine craving. *Adicciones.* 23(2),111-123

Murray, Ch., Phil, D. & López Alan (2013). Measuring the Global Burden of Disease. *The New England Journal of Medicine.* 369,448-57. DOI: 10.1056/NEJMra1201534

- Naqvi, N., Rudrauf, D., Damasio, H & Bechara, A. (2007) Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science*. 315(5811), 531–534. doi:10.1126/science.1135926.
- Nikčević, A.V., Caselli, G., Wells, A. & Spada, M.M. (2014) The Metacognitions about Smoking Questionnaire: Development and psychometric properties. *Addictive Behaviors*. 1-6
- O’Loughlin, J., Sylvestre, M.P., Labbe, A., Low, C., Roy-Gagnon, M.H., Dugas, N., ... Engert, C. (2014). Genetic Variants and Early Cigarette Smoking and Nicotine Dependence Phenotypes in Adolescents. *Plos one*. 9(12),2-17. DOI:10.1371/journal.pone.0115716
- Organización Mundial de la Salud. CIE 10. (1992) Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Madrid: Meditor.
- Ortega, L.A., Tracy, B.A., Gould, T.J & Parikh, V. (2013) Effects of chronic low- and high-dose nicotine on cognitive flexibility in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res*. 238,134–145. doi:10.1016/j.bbr.2012.10.032.
- Papazian, O; Alfonso, I. & Luzondo, R.J. (2006) Trastornos de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*. 42 (Supl 3): S45-S50
- Paul, R., Brickman, A., Cohen, R., Williams, L., Niaura, R., Pogun, .,S... Gordon, E. (2006). Cognitive status of young and older cigarette smokers: Data from the international brain database. *Journal of Clinical Neuroscience* 13,457–465

- Pauly, J.L., Mepani, A.B., Lesses, J.D., Cummings, K.M. & Streck, R.J. (2002) Cigarettes with defective filters marketed for 40 years: what Philip Morris never told smokers. *Tobacco Control*. 11(Suppl I),i51–i61
- Pereira, T. (2008) Neurobiología de la adicción. *Rev Psiquiatr Urug*. 73(1),9-24
- Pérez-Ríos, M., Santiago-Pérez, M.I., Alonso, B., Malvar, A., Hervada, X. & de León, J. (2009). Fagerström test for nicotine dependence vs heavy smoking index in a general population survey. *BMC Public Health*. 9(493),1-6. doi:10.1186/1471-2458-9-493
- Perry, J., Joseph, J. Jiang, Y., Zimmerman, R., Kelly, T., Darna, M.,...Bardo, M. (2011). Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: Translation to prevention and treatment interventions. *Brain Research Reviews*. 65,124 – 149. doi:10.1016/j.brainresrev.2010.09.001
- Petkovsek, M., Boutwell, B., Beaver, K. & Barnes, J.C. (2014) Prenatal smoking and genetic risk: Examining the childhood origins of externalizing behavioral problems. *Social Science & Medicine*. 111,17-24
- Pineda, D.A. (2000). Funciones Ejecutivas y sus trastornos. *Revista de Neurología*. 30(8),764-768
- Pineda, J.O. & Oberman, L.M. (2006) What goes on in the minds of cigarette smokers? Neural adaptation and the mirror neuron system. *Brain Research*. 1121(1):128-35. doi:10.1016/j.brainres.2006.08.12

Próspero, O. (2014) *¿Cómo ves? : las adicciones*. México : UNAM, Dirección General de Divulgación de la Ciencia

Richardson, J.T.E, Engle, R.W, Hasher, L, Logie, R.H, Stoltzfus, E.R. & Zacks RT. (1996), *Working memory and human cognition*. Oxford: *Oxford University Press*

Ricny, J. (2013). Over looked Alzheimer's Smoking Gun? *Neurochemistry Research*. 38,1774–177. DOI 10.1007/s11064-013-1086-0

Roewer, I., Wiehler, A. & Peters, J. (2015) nicotine deprivation, temporal discounting and choice consistency in heavy smokers. *journal of the experimental analysis of behavior*. 103, 62–76

Rusted, J., Sawyer, R., Jones, C., Trawley, S. & Marchan, N. (2009), Positive effects of nicotine on cognition: the deployment of attention for prospective memory. *Psychopharmacology* 202,93-102. DOI 10.1007/s00213-008-1320-7

Sakurai, Y. & Kanazawa, I. (2002). Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Human psychopharmacology. Clinical & Experimental*. 17,369–373. DOI: 10.1002/hup.424

Sastre-Riba, S. (2009). *Prematuridad: análisis y seguimiento de las funciones ejecutivas*. España: Revista de Neurología. 48 (Supl 2): S113-S118

Schulte, M., Cousijn, j., den Uyl, T,E., Goudriaan, A.E., van den Brink, W., Veltman, D.J., Schilt, T. & Wiers, R.W. (2014) Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence

after substance dependence and implications for treatment. *Clinical Psychology Review*. 34, 531–550

Sherrill, D., Holberg, C., Enrigh, P., Lebowitz, M. & Burrows, B. (1994). Longitudinal Analysis of the Effects of Smoking Onset and Cessation on Pulmonary Function. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 149,591-597

Shimamura, A. (2000). Toward a Cognitive Neuroscience of Metacognition. *Consciousness and Cognition*.9,313–323

Slachevsky, A., Pérez, C., Silva, J., Prenafeta, Orellana, G., M.L., Alegria P. & Peña, M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*. 43(2),109-121

Sobell, L.C. & Sobell, M.B (2011) *Group therapy with substance use disorders: A motivational cognitive-behavioral approach*. Nueva York: Guilford Press

Sobus, L. & Warren, W. (2014). The Biologic Effects of Cigarette Smoke on Cancer Cells. *Cancer* 120,3617-3626. DOI: 10.1002/cncr.28904.

Soprano, A. (2003). Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. *Revista de Neurología*. 37(1), 44-50

Stevens, L., Verdejo-García, A., Goudriaan, A.E., Roeyers, H., Dom, G. & Vanderplasschen, W. (2014) Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1-15

- Strauss, E. (2013). Genome-wide associations for cigarette smoking behavior. *Przeegl Lek.* 70(10),852-7.
- Stuss, D. & Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobe. *Annual Review of Psychology.* 53,401-433.
DOI:10.1146/annurev.psych.53.100901.135220
- Tayyarah, R. & Long, G. (2014) Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.10.010>
- Unterrainer, J. & Owen, A. (2006). Planning and problem solving: From neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology - Paris* 99,308–317.
doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.014
- Vandenbergh, D. & Schlomer, G. (2014). Finding genomic function for genetic associations in nicotine addiction research: The ENCODE project's role in future pharmacogenomic analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 123,33-44
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2014.01.009>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., Clark, L. (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 32, 777–810

- Villamizar, G.D. & Muñoz, P. (2000). Funciones ejecutivas y rendimiento escolar en educación primaria. Un estudio exploratorio. *Revista Complutense de Educación*. 11(1),39-56
- Vink, J., Willemsen, G. & Boomsma. D (2005) Heritability of Smoking Initiation and Nicotine Dependence. *Behavior Genetics*, 35(4),397-406. DOI: 10.1007/s10519-004-1327-8
- Volkow, N. & Baler, R.D. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*. 76,235-249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.007>
- Volkow, N., Wang, G.J., Fowler, J.S. & Tomasi, D. (2012) Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 52, 321–336. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625.
- Volkow, N., Wang, G.J., Tomasi, D. & Baler, R (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction Current Opinion in Neurobiology. *Current Opinion in Neurobiology*. 23,639–648. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.002>
- Webster, R. (Ed.) (2001). *Neurotransmitters, drugs and Brain Function*. Reino Unido: Wiley and Sons Ltd.
- Wing, V.C., Barr, M.S., Wass, C.E., Lipman, N., Lozano, A.M., Daskalakis, Z.,...George, P. (2013) Brain Stimulation Methods to Treat Tobacco Addiction. *Brain Stimulation* 6,221-230
- World Health Organization WHO (2010) <http://www.who.int/gho/tobacco/en/index.html>
- Yildiz, D. (2004). Nicotine, its metabolism and a novel view of its biological effects. *Toxicon*. 43,619–632. doi:10.1016/j.toxicon.2004.01.017

Zhang, X., Salmeron, B., Ross, Th., Gu, H., Geng, X., Yang, Y. & Stein, E. (2011). Anatomical differences and network characteristics underlying smoking cue reactivity. *NeuroImage*. 54,131–141