



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES**

**Diferencias en la memoria de trabajo verbal entre
consumidores de nicotina y no consumidores**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciado en Psicología

P R E S E N T A :

Ricardo Felipe Esquivel Garcia

Directora de tesis: Dra. Carmen Selene Cansino Ortiz

Revisora de tesis: Dra. Frine Elena Natalie Torres Trejo

Sinodales: Dra. Gabriela Orozco Calderon
Dra. Maura Jazmin Ramirez Flores
Dra. Martha Patricia Trejo Morales



Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2017



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.

AGRADECIMIENTOS

La presente investigación se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT 238826) y de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT ID300312, IG300115).

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Selene Cansino por la confianza y por permitirme formar parte del Laboratorio de NeuroCognición, en donde tuve la oportunidad de aproximarme a la labor en investigación, desarrollarme profesional y personalmente gracias a sus enseñanzas. Al apoyo brindado y por su guía en el desarrollo de esta investigación.

A la Dra. Frine Torres, mi ejemplo a seguir. Por la confianza, apoyo y comprensión. Por todos los aportes invaluable a es te trabajo. Gracias por ponerme retos, ayudarme a superarlos y a aprender de mis errores.

A la Dra. Maura Ramirez por impulsarme a seguir adelante y por el apoyo brindado.

A la Dra. Gabriela Orozco por contagiarme su pasión por las neurociencias, por sus sugerencias y colaboración al trabajo.

A la Dra. Patricia Trejo por todo su conocimiento y experiencia que enriquecieron este trabajo.

A todos mis compañeros del Laboratorio de NeuroCognición, un gran equipo de trabajo.

A todos los participantes del proyecto de Calidad de Vida por su entusiasmo, tiempo e interés dedicado en esta investigación. Gracias a ustedes fue posible este trabajo.

DEDICATORIA

A mi madre y mis hermanos, cada esfuerzo es por y para ustedes.

Índice

Resumen.....	6
1. Introducción.....	7
2. Antecedentes.....	9
2.1. Memoria.....	9
2.1.1. Memoria de trabajo.....	10
2.1.2. Paradigmas de Memoria de trabajo.....	12
2.1.3. Memoria de trabajo en adultos jóvenes.....	13
2.2. Nicotina.....	14
2.2.1. Absorción.....	16
2.2.2. Mecanismos de acción.....	17
2.2.3. Metabolismo.....	18
2.2.4. Funciones cognitivas y nicotina.....	19
2.3. Memoria de trabajo y nicotina.....	25
2.3.1. Memoria de trabajo en modelos animales.....	25
2.3.2. Memoria de trabajo y nicotina en humanos.....	28
2.4. Justificación.....	33
3. Método.....	35
3.1. Preguntas de investigación.....	35
3.2. Objetivo.....	36
3.3. Hipótesis.....	36
3.4. Variables.....	37
3.5. Participantes.....	38

3.6. Instrumentos.....	39
3.7. Aparatos.....	41
3.8. Estímulos.....	41
3.9. Tarea de memoria de trabajo.....	41
3.10. Procedimiento.....	42
3.11. Análisis de datos.....	43
4. Resultados.....	44
5. Discusión.....	46
6. Conclusiones.....	54
7. Sugerencias y Limitaciones.....	55
8. Referencias.....	56

Resumen

La memoria de trabajo verbal, así como otros procesos cognitivos, puede verse afectada por el consumo de la nicotina contenida en los cigarros de tabaco. La mayoría de las investigaciones que han comparado a consumidores y no consumidores de nicotina, se han abocado al estudio de procesos cognitivos en general y no particularmente en la memoria de trabajo verbal, y se han centrado generalmente en adultos mayores. Por lo anterior, no ha sido posible distinguir con precisión los efectos del consumo de nicotina sobre la memoria en personas que no padecen deterioro cognitivo y otras enfermedades asociadas al envejecimiento. El objetivo del estudio fue evaluar en una muestra de 100 adultos jóvenes, entre 21 y 30 años de edad, el efecto del consumo de nicotina sobre la ejecución y los tiempos de reacción en una tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back* y *2-back*). El consumo de nicotina se midió a través del registro de la cantidad de cigarros consumidos por día, el tiempo de consumo y la edad de inicio del consumo. Los tiempos de reacción para las respuestas correctas en el nivel de complejidad *2-back* fueron significativamente más rápidos en el grupo de consumidores de nicotina en comparación con los del grupo de no consumidores. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas, en ninguno de los niveles de complejidad. Tampoco el número de cigarros consumidos por día, la duración de la conducta de consumo y la edad en que inicio el consumo se relacionaron con el desempeño en las tareas de memoria de trabajo. Estos resultados indican que el consumo de nicotina en adultos jóvenes se asoció a una mayor velocidad para manipular información verbal en la memoria de trabajo, probablemente debido a los efectos de la nicotina sobre los procesos de atención.

1. Introducción

Las investigaciones (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong, Jingcheng, Yanjiang, Meng y Hongbo, 2003; Hill, 1989; Lo, Woodmanb, Pachanaa, Byrne y Sachdev, 2014; Nooyens, van Gelder y Verschuren, 2008; Paul *et al.*, 2006; Reitz, Luchsinger, Tang y Mayeux, 2005; Sabia *et al.*, 2012; Starr, Deary, Fox y Whalley, 2007) que han explorado el efecto de la nicotina sobre los procesos cognitivos han demostrado que el consumo de nicotina se asocia con un menor desempeño en diferentes tareas cognitivas. Además, algunos autores (Fried, Watkinson y Gray, 2006; Hill, Nilsson, Nyberg y Backman, 2003; Nooyens *et al.*, 2008; Ott *et al.*, 2004; Richards, Jarvis, Thompson y Wadsworth 2003; Stewart, Deary, Fowkes y Price, 2006; Sudharkodhy, Reddy, Sneha y Kutty, 2015) han sugerido que dicha disminución está asociada con los años de consumo y el número de cigarrillos consumidos por día. En particular, sobre la memoria de trabajo se ha reportado (Mendrek, Monterosso, Simon, Jarvik y Brody, 2006; Xu, Mendrek, Cohen y Monterosso, 2005) que la privación del consumo de nicotina afecta el rendimiento en tareas de memoria de trabajo verbal, el cual mejora con el consumo o administración de nicotina (Grundey *et al.*, 2015; McClernon *et al.*, 2015). No obstante, también existen resultados (Ernst, Heishman y Spurgeon, 2001a; Ernst, Matochilk *et al.*, 2001b; Greenstein y Kassel, 2009; Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen, Mencl, Constable, Westerveld y Pugh, 2007) que contradicen la mejora reportada en el desempeño cognitivo debida al consumo de nicotina. Las investigaciones (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989 y Starr *et al.*, 2007) han estudiado principalmente el efecto del consumo *vs* el no consumo de nicotina sobre los procesos cognitivos en general. Asimismo, la mayoría de estos estudios (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989;

Lo *et al.*, 2014; Ott *et al.*, 1998; Ott *et al.*, 2004; Sudharkodhy *et al.*, 2015) se han realizado en adultos mayores, en los que solo se controla que no presenten enfermedades respiratorias, pero no se controlan otro tipo de enfermedades agudas y crónicas, como cardiovasculares, o la diabetes y depresión (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989; Lo *et al.*, 2014; Ott *et al.*, 1998; Ott *et al.*, 2004; Paul *et al.*, 2006; Stewart *et al.*, 2006; Sudharkodhy *et al.*, 2015) enfermedades que podrían estar en comorbilidad con el consumo de nicotina en los resultados de los estudios reportados. De allí el interés del presente estudio de investigar los efectos de la cantidad y duración del consumo de nicotina en la memoria de trabajo verbal en adultos jóvenes sin padecimientos concomitantes y que se encuentran en un nivel óptimo de funcionamiento cognitivo (Chiappe, Hasher y Siegel, 2000; Cox, Stefanova, Johnsrude, Robbins y Owen, 2002; Siegel, 1994).

2. Antecedentes

2.1. Memoria

La memoria es el proceso mediante el cual los conocimientos acerca del mundo, las experiencias personales y los hábitos son codificados, almacenados y recuperados (Kandel, 2000). El primero en realizar un análisis sistemático de la memoria humana fue Hermann Ebbinghaus en 1885 (Fernández y Bermúdez, 2001), quien investigó la cantidad de información novedosa que podía ser almacenada por una persona, y posteriormente examinó mediante un vocabulario experimental, qué tan rápido se olvidaba dicha información. Ebbinghaus encontró una relación entre el número de repasos y la cantidad de sílabas recordadas, y que la capacidad del repaso era limitada (Fernández y Bermúdez, 2001). La relevancia de su trabajo radica en que inició el estudio de los procesos relacionados con la memoria.

William James (1890) propuso que la memoria puede definirse como una unidad compuesta, dividida en dos sistemas de memoria integrados: primaria y secundaria. La primera es transitoria y guarda por breve tiempo los sucesos sensoriales externos; mientras que la segunda es permanente y almacena las experiencias y los conocimientos adquiridos. Mediante este modelo, se describió una forma de clasificar a la memoria a partir de su temporalidad (Téllez, 2002).

Posteriormente, Atkinson y Shiffrin (1968) propusieron un modelo estructural o modal en el que clasificaron a la memoria en función del tiempo en que la información es almacenada. Modelo compuesto por tres tipos de almacenes. El primero de ellos es un almacén sensorial para la información que se adquiere por medio de los sentidos,

principalmente el visual y el auditivo. Esta información puede ser transmitida al almacén a corto plazo mediante la atención, almacén que es más prolongado que el sensorial, pero requiere del repaso para evitar que la información se pierda, debido a su limitada capacidad. En el almacén a largo plazo la información se considera permanente, aunque es susceptible a modificaciones.

2.1.1. Memoria de Trabajo

Por su parte, Baddeley y Hitch (1974) describieron a la memoria a corto plazo o de temporalidad breve a través de un modelo de memoria de trabajo compuesto de tres elementos: el bucle fonológico, la agenda viso-espacial y el ejecutivo central. La función del bucle fonológico es trabajar con la información verbal y está compuesto, a su vez, por el almacén fonológico y un proceso de ensayo articulatorio (Baddeley, 1986; 2012). Este último consiste en una articulación subvocal para mantener viva la huella de memoria hasta que ésta es desplazada por información nueva (Baddeley, 2012). El bucle fonológico parece estar asociado con regiones parietales y temporales, así como con el área de Broca, correspondiente a las áreas 44 y 45 de Brodmann (Nyberg, Forkstam, Petersson, Cabeza y Ingvar, 2002). El área de Broca, involucrada en el procesamiento del habla, proporciona soporte al ensayo articulatorio. Los hallazgos de Nyberg *et al.* (2002) se derivaron de un estudio el que evaluaron a 39 personas mediante la técnica de neuroimagen llamada Tomografía por Emisión de Positrones o PET (por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*) mientras realizaban la tarea de memoria de trabajo *N-back* verbal.

La agenda viso espacial se encarga de la información visual y espacial (Baddeley, 1996; 1981) y se divide en dos componentes: el visual, que analiza los rasgos de los objetos tales

como color, forma, profundidad y textura; y el espacial, que se encarga de analizar la localización de los objetos (Baddeley, 1992). En un estudio con la técnica de PET, Smith *et al.* (1995) evaluaron a 18 participantes mientras ejecutaban una tarea de memoria de trabajo, y encontraron que los procesos de la agenda viso espacial se relacionaron con la activación de zonas occipitotemporales y occipitoparietales.

El ejecutivo central es un mecanismo que permite integrar y coordinar la información de ambos sistemas subsidiarios, siendo éste el elemento que permite la inspección, transformación y manipulación de la información en ambos subsistemas (Baddeley, 1981; 1986). El ejecutivo central selecciona estrategias, coordina y controla los procesos de atención, lo anterior ayuda a optimizar el uso de los recursos y a ignorar la información no necesaria que puede consumir recursos de atención (Baddeley, 1986). Edward y Jonides (1997) evaluaron mediante PET la activación cerebral durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo verbal *N-back*, y encontraron que los procesos del ejecutivo central se asocian con la activación de la corteza prefrontal dorsolateral y medial, así como con regiones parietales. Además, estos autores observaron mayor activación en estas regiones en la tarea de alta complejidad en comparación con la tarea de baja complejidad.

Posteriormente, Baddeley (2000) propuso un componente auxiliar controlado por el ejecutivo central que denominó episódico. Este componente integra los registros de la agenda viso espacial y del bucle fonológico, y compara estos registros de información con experiencias previas, lo que permite revalorar y dar sentido a los acontecimientos recientes.

En el modelo de Baddeley y Hitch (1974) se define a la memoria de trabajo como un sistema de capacidad limitada que permite el almacenamiento temporal de la información y su manipulación para la realización de tareas complejas, tales como la comprensión, el

aprendizaje y el razonamiento. Así, la memoria de trabajo participa en todo proceso que requiere la integración, coordinación y manipulación de múltiples *bits* de información representados mentalmente.

2.1.2. Paradigmas en memoria de trabajo

Existen diferentes instrumentos y paradigmas para medir y/o evaluar la memoria de trabajo. Uno de ellos es la subescala de claves y dígitos de Wechsler (1944). Esta tarea de lápiz y papel consiste en una hoja de papel que en la parte superior presenta la numeración del 1 al 9 con su correspondiente símbolo. En la parte inferior de la hoja se presentan filas de números del 1 y el 9 en desorden, la tarea consiste en anotar debajo de cada número, el símbolo que le corresponde. Otra tarea propuesta por Wechsler (1944) es la prueba de regresión de dígitos que se emplea predominantemente para evaluaciones clínicas, en ella se presenta una serie de dígitos que se deben repetir en orden inverso (Buller, 2010; Wechsler, 1944).

Daneman y Carpenter (1980) diseñaron el *Reading span test* (test de aptitud lectora) que consiste en leer una serie de oraciones no relacionadas entre sí, con la consigna de recordar la última palabra de cada una de las series de oraciones. En total se presentan 42 oraciones divididas en tres series de tamaño creciente. Una prueba similar es el recuerdo de palabras (Nastoyashchaya y López, 2015), en ella se presentan en una pantalla 12 palabras comunes, en cada ensayo todas las palabras están presentes, pero en posiciones diferentes. En esta tarea la consigna para cada ensayo es decir cada una de las palabras sin repetirlas. Asimismo, existe una prueba para evaluar la memoria de trabajo viso espacial llamada *Line span* (tramo de línea) (Hale *et al.*, 2011), en ella los participantes tienen que recordar la

posición y orientación de una serie de estímulos que les son presentados secuencialmente en posiciones irregulares.

Uno de los paradigmas de memoria de trabajo más utilizados es el nombrado *n-back* (*n*-atrás) (Kirchner, 1958). En su versión verbal, se presentan de manera secuencial una serie de estímulos verbales y la tarea consiste en indicar si el estímulo presentado en cada ensayo es igual o no al presentado *n* ensayos atrás. La complejidad de la tarea se incrementa aumentando el número de ensayos atrás que debe comparar con el ensayo actual, puede ser el ensayo inmediato anterior (*1-back*) o tres ensayos atrás (*3-back*). La tarea *n-back* requiere mantener la información en línea e inhibir información que deja de ser relevante ensayo con ensayo, procesos que forman parte de la memoria de trabajo (Cansino *et al.*, 2013; Owen, McMillan, Laird, y Bullmore, 2005). En un meta análisis realizado por Owen *et al.* (2005) de 27 estudios que evaluaron la actividad cerebral durante la tarea *N-back* verbal y espacial, encontraron que en ambas modalidades las cortezas bilaterales parietal posterior medial, premotora, premotora dorsal del cíngulo medial, prefrontal rostral, prefrontal dorsolateral y prefrontal medio-ventromedial juegan un papel importante durante el desarrollo de la tarea de *N-back*.

2.1.3. Memoria de trabajo en adultos jóvenes

La etapa del desarrollo que comprende de los 20 a los 40 años de edad es denominada adultez inicial o juventud (Craig, 1997). De acuerdo a las fases del desarrollo cognoscitivo de Warner y Willis (1978), esta etapa se caracteriza por la aplicación de los conocimientos adquiridos en etapas previas. La memoria de trabajo es fundamental en esta etapa, como en otras, debido al papel que juega en la realización de funciones cognitivas superiores, como

razonamiento, comprensión de la lectura (Cain, Oakhill y Bryant, 2004; Engle, Tuholski, Laughlin y Conway, 1999; Ericsson y Kintsch, 1995; Etchepareborda y Abad-Mas, 2005; Gathercole, Alloway, Willis y Adamas, 2006; González, Otero y Castro, 2016; Josiane-Engel, Santos y Gathercole, 2008; Just y Carpenter, 1992) y matemáticas (Holmes y Adams, 2006; McKenzie, Bull y Gray, 2003; Bull y Scerif, 2001).

La memoria de trabajo disminuye durante el envejecimiento (Cansino *et al.*, 2013; Cox *et al.*, 2002; Esposito, Kirkby, Van Horn, Elimore y Berman, 1999; Park *et al.*, 2002) y algunos autores refieren que esta disminución ocurre a partir de la tercera década (Cansino *et al.*, 2013; Chiappe *et al.*, 2000; Siegel, 1994). Lo que supone que la maduración de este proceso cognitivo se logra en la adultez inicial o juventud, etapa en la que ya se alcanzó el desarrollo total de la corteza prefrontal (García-Molina, Enseñat-Cantallops, Tirapu-Ustárróz y Roig-Rovira, 2009), una condición importante para emplear la memoria de trabajo a su máximo nivel (Edward y Jonides, 1997; Owen *et al.*, 2005).

2.2. Nicotina

La planta del tabaco deriva de dos de las 64 especies del género *Nicotiana*, la *Nicotiana rustica* y principalmente la *Nicotiana tabacum* (Chamizo y Muñoz, 2005; Koob, Arends y Le Moal, 2014; López y Pereira, 2002; Micó, Brea, Vinarde, Corrales, y Alvaro, 2000; Pérez, 1995 y Zinser, 2010). Las sustancias químicas contenidas en las hojas del tabaco son las precursoras de las más de 4000 sustancias que aparecerán en el humo de su combustión, el cual se divide en dos fases: gaseosa y sólida o de partículas (Martin, Rodriguez, Rubio, Revert y Hardisson, 2004; Pérez, 1995). La separación de las fases se realiza pasando el

humo del tabaco por un filtro tipo Cambridge, formado por agujas de vidrio muy finas que retienen las partículas y dejan pasar únicamente los gases (Martin *et al.*, 2004). Los componentes más importantes de la fase gaseosa son el dióxido de carbono, monóxido de carbono, metano, acetaldehídos, cianidina, acroleína y dimetil-nitrosamina. En la fase sólida se desprende agua, alquitrán, tolueno, fenoles, catecol, venzo, pirena y nicotina (Koob *et al.*, 2014; Pérez, 1995).

De los componentes de la fase sólida, la nicotina es uno de los más estudiados por sus propiedades estimulantes y adictivas (Goldstein, 2003; Koob *et al.*, 2014; Oncken y George, 2014; Uriarte, 2005). La nicotina posee propiedades neuropsicofarmacológicas porque es un potente agonista de varios receptores nicotínicos del sistema nervioso central (Micó, Brea, Vinarde, Corrales y Álvaro, 2000). La nicotina es el componente psicoactivo del tabaco que causa efectos observables en el comportamiento y estado de ánimo (Henningfield, Keenan y Clarke, 1996 citado en World Health Organization [WHO], 2005). Por lo tanto, fumar es considerado un sistema mecánico de liberación de nicotina (Oncken y George, 2014; Stahl, 2008).

La nicotina forma parte del grupo de los alcaloides por ser una sustancia nitrogenada de origen vegetal (Aniszewski, 1994; 2007). Además, la nicotina es el principal alcaloide tóxico del tabaco, ya que representa entre el 90 y el 95 % de los alcaloides contenidos en el tabaco (Martin *et al.*, 2004). La nicotina está constituida por una amina terciaria compuesta por una piridina y un anillo de pirrolidina con un grupo metilo (Pérez, 1995; Uriarte, 2005). Su fórmula química es (S)-3-(1-metilpirrolidin-2-il) piridina, $C_{10}H_{14}N_2$ con un peso molecular de 162.23 (Medrano, 2009). La nicotina en su presentación base es incolora, oleaginosa, volátil e intensamente alcalina, al contacto con el aire adquiere una coloración

marrón (Pérez, 1995; Uriarte, 2005; Zowicz, 1988). La dosis tóxica de la nicotina en humanos se encuentra entre los 10 y 20 mg, una dosis letal se encuentra entre los 0.5 y 1 mg por kg de peso (Chamizo y Muñoz, 2005). Sin embargo, la dosis inhalada por cada cigarro se encuentra entre 1 y 2 mg de los 10 mg o más que contienen la mayoría de los cigarros en el mercado, esto debido a la combustión (Martin *et al.*, 2004; Oncken y George, 2014; Zowicz, 1988).

2.2.1. Absorción

La nicotina en el humo de los cigarrillos está principalmente en forma de sales ácidas, por lo que su absorción a nivel bucal es mínima (Martin *et al.*, 2004), siendo absorbida principalmente por los pulmones y de manera casi tan rápida como por la vía intravenosa (Koob *et al.*, 2014). La capacidad de la nicotina para atravesar las membranas celulares depende del potencial de hidrógeno (PH) y de la solubilidad (Uriarte, 2005). Los elementos más solubles se absorben en vías aéreas superiores y los de baja solubilidad se absorben a nivel alveolar (Brick y Erickson, 2013; Chamizo y Muñoz, 2005; Martin *et al.*, 2004). Una vez absorbida la nicotina a nivel pulmonar, a través de la circulación pulmonar pasa a la circulación arterial (Martin *et al.*, 2004), en donde aproximadamente el 33 % de la dosis de nicotina inhalada, entre 1 y 2 mg por cigarro, se distribuye por todo el organismo llegando a receptores diana del cerebro, en un lapso de 9 a 10 segundos después de la inhalación (Brick y Erickson, 2013; Koob *et al.*, 2014; Oncken y George, 2014; Pérez, 1995; Uriarte, 2005; Zowicz, 1988). La vida media de distribución de la nicotina en el cerebro es de aproximadamente 8 minutos, y su eliminación ocurre en 2 horas, lo que determina el

tiempo de acción de esta sustancia en el sistema nervioso central (Chamizo y Muñoz, 2005; Koob *et al.*, 2014; Oncken y George, 2014). Posteriormente, la concentración cerebral de nicotina disminuye conforme se distribuye por la sangre a otros tejidos corporales como el pulmón, hígado, riñón, corteza suprarrenal y páncreas (Pérez, 1995), además, el volumen de distribución depende del peso corporal (Chamizo y Muñoz, 2005; Pérez, 1995).

2.2.2. Mecanismos de acción

Una vez absorbida, la nicotina actúa sobre diferentes órganos y sistemas corporales (Carrillo, 2001). Debido a que la nicotina puede atravesar la barrera hematoencefálica (Ramos y Ávila, 2008; Mayor, 2010), en el sistema nervioso central su principal sitio de acción se da en los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico (Juan y García, 2011). La nicotina también influye en varios sistemas de neurotransmisores (Koob *et al.*, 2014) porque predomina a nivel presináptico, lo que fomenta la descarga de neurotransmisores como acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina (Carrillo, 2001; Juan y García, 2011; Oncken y George, 2014; Pérez, 1995). Al promover la síntesis de dopamina (Carrillo, 2001; Goldstein, 2003; Medrano, 2009; Pereira, 2008), la nicotina produce activación del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico que proyecta desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (Koob *et al.*, 2014). Esto incrementa la producción de dopamina en el núcleo accumbens ventromedial y en el área tegmental ventral (Brick y Erickson, 2013; Chamizo y Muñoz, 2005; Grünwald, Schrock y Kuschinsky, 1987; Huerta y Cruz, 2011; Juan y García, 2011; Michel y Bättig, 1988; Swan, 1998; Warburton, 1990), acción que explica el efecto reforzante de las drogas (Chamizo y

Muñoz, 2005; Micó *et al.*, 2000; Pereira, 2008; Stahl, 2008), ya que genera en el individuo una percepción placentera, lo que lo motiva a continuar con el consumo (Balfour, Benwell, Birrell, Kelly y AlAloul, 1998; Bobes, Casas y Gutiérrez, 2003; Carrillo, 2001; Dani, Ji y Zhou, 2001; Marks, Stitzel, Romm, Wehner y Collins, 1986). La nicotina produce una acción bifásica dependiendo de la dosis, a bajas dosis se comporta como un estimulante por la despolarización de receptores colinérgicos nicotínicos, y a mayores dosis puede bloquear dichos receptores (Adan, 1998; Mayor, 2010; Ramos y Ávila, 2008; Velasco y Álvarez, 1988), por lo que muestra efectos farmacológicos múltiples (Muller, 2006).

2.2.3. Metabolismo

El metabolismo de la nicotina se produce principalmente en el hígado, a través del citocromo P-450, aunque también pueden participar el riñón y el pulmón (Martin *et al.*, 2004). Los metabolitos primarios de la nicotina son la cotinina y la nicotina-1'N-óxido. En el metabolismo de la nicotina un 9% se elimina sin modificarse, un 4% se transforma en nicotina-N-óxido que se elimina por orina y un 70% se transforma en cotinina, de la cual un 10% se elimina sin metabolizar, un 21% se elimina junto con otros metabolitos y el 39% restante se transforma en 3-hidroxicotinina (Chamizo y Muñoz, 2005; Koob *et al.*, 2014; Pérez, 1995). Alrededor del 70% del volumen sanguíneo perfundido en el hígado se libera de nicotina, de modo que toda actividad que pueda modificar el flujo sanguíneo hepático, como por ejemplo la relacionada con las comidas, las posturas, el ejercicio u otras drogas, tiene un efecto significativo en el metabolismo de la nicotina. Sin embargo, una mayor rapidez en la eliminación de la nicotina puede incrementar la necesidad de consumir más

nicotina, en un intento de igualar los efectos que se obtendrían con una tasa de eliminación menor (Chamizo y Muñoz, 2005).

La eliminación de la nicotina y de sus metabolitos tienen lugar principalmente en el riñón y depende del PH de la orina. Un PH ácido favorece la eliminación de la nicotina y sus metabolitos (Pérez, 1995). Otras vías de eliminación son la saliva, el sudor, la leche materna y a través de la placenta (Martin *et al.*, 2004).

2.2.5. Funciones cognitivas y nicotina

La nicotina se ha asociado al funcionamiento de varios procesos cognitivos (Adan, 1998; Huerta y Cruz, 2011; Velasco y Álvarez, 1988), entre ellos, la atención selectiva, el procesamiento de la información, el aprendizaje, el estado de alerta y vigilia, y la memoria. Esta última mediada particularmente por la relación que mantiene la nicotina con el neurotransmisor acetilcolina (Comi, Díaz y Calvo, 2009; Soto y Torres, 2005). El consumo de nicotina estimula a los receptores colinérgicos del locus coeruleus, lo que incrementa la síntesis de noradrenalina y, por lo tanto, una mejora en el rendimiento cognitivo (Adan, 1998; Huerta y Cruz, 2011; Velasco y Álvarez, 1988). La nicotina también produce la activación de la vía colinérgica procedente del núcleo basal de Meynert que se dirige a la corteza cerebral; esta vía modula a través de la liberación de acetilcolina, la respuesta cortical hacia los estímulos (Comi, Díaz y Calvo, 2009 y Soto; Torres, 2005), por lo que representa una vía importante para la adquisición de información (Comi *et al.*, 2009; Feldman, Meyer y Quenzer, 1996; Molero y Negro, 2005; Velasco y Álvarez, 1988). Se puede observar mediante estos ejemplos que muchos de los efectos de la nicotina en el cerebro y por lo tanto en los procesos cognitivos, como la memoria, están mediados a

través de la liberación de otros neurotransmisores como dopamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina y ácido γ -aminobutírico (Piccitto, Caldarone, King y Zachariou, 2000).

Sin embargo, algunas investigaciones (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989; Lo *et al.*, 2014; Nooyens *et al.*, 2008; Paul *et al.*, 2006; Reitz *et al.*, 2005; Sabia *et al.*, 2012; Starr *et al.*, 2007) han concluido que el efecto de la nicotina mediante el consumo de cigarro se asocia a un menor desempeño cognitivo. Incluso se ha asociado su consumo con el riesgo de padecer la demencia tipo Alzheimer (Anstey, Sanden, Salim y O’Kearney, 2007; Launer *et al.*, 1999; Lecacheux *et al.*, 2009), riesgo que se incrementa conforme aumenta la cantidad de paquetes consumidos por año (Ott *et al.*, 1998) y el número de años de consumo (Tyas *et al.*, 2003).

Por ejemplo, en un estudio (Hill, 1989) realizado en dos momentos diferentes en un periodo de 15 meses con adultos mayores de 70 años, consumidores de nicotina y no consumidores, en ambas evaluaciones se encontraron menores puntajes en los consumidores de nicotina en las tareas *digit symbol test* (prueba de dígitos y símbolos), *block design test* (prueba de diseño de bloques), *Trailmaking test* (prueba de seguimiento de rastros) que en los no consumidores. Por otra parte, Fischer *et al.* (2006) investigaron los factores de riesgo asociados a enfermedades vasculares, entre ellos el hábito de fumar, y su relación con el desempeño en el Examen Estado Minimental (*Mini-mental state examination*, MMSE) en 606 adultos mayores de 75 años. Las personas con un historial de consumo de nicotina mostraron puntajes menores en comparación con los no consumidores. En el estudio de Haudong *et al.* (2003) evaluaron a 3012 participantes de más de 60 años mediante el MMSE y un autoregistro de consumo de nicotina. Los autores encontraron que el consumo habitual y actual de nicotina se relacionaron con mayor deterioro cognitivo. Las

personas que en el momento del estudio seguían consumiendo nicotina presentaron una probabilidad de deterioro cognitivo del 11.8 %, los que antiguamente consumían nicotina tuvieron una probabilidad del 4.5 % y los que nunca consumieron nicotina del 5.3 %. Por su parte, Galanis (1997) también encontró un mayor deterioro cognitivo en las personas que consumían nicotina en comparación con las que no consumían o que dejaron de consumirla. En este estudio participaron 3429 personas que fueron evaluadas en tres ocasiones, entre los años 1965 y 1993, mediante el *Cognitive Abilities Screening Instrument* (CASI por sus siglas en inglés, instrumento de detección de habilidades cognitivas). Este instrumento fue diseñado para estudios transculturales y evalúa atención, concentración, orientación, memoria a corto y a largo plazo, lenguaje, construcción visual, abstracción y juicio.

Ott *et al.* (2004) evaluaron mediante el MMSE cada 2.3 años a 17610 adultos mayores de 65 años de edad. Los consumidores de nicotina obtuvieron menores puntajes en comparación con los no consumidores, mostrando un mayor deterioro cognitivo. También, se encontró una asociación entre la cantidad de paquetes de cigarrillos consumidos por año y un mayor declive en el MMSE en los exconsumidores de nicotina.

Asimismo, Stewart *et al.* (2006) evaluaron, en dos momentos diferentes en un lapso de un año, mediante los instrumentos MMSE, *Trial Making test*, *digit symbol test*, *Raven's progressive matrices* (Matrices progresivas de Raven), *the Verbal Fluency Test* (prueba de la fluencia verbal), *the Auditory verbal learning test* (prueba de aprendizaje verbal auditiva) a 2000 adultos de más de 50 años de edad. Los autores observaron que las mujeres con una mayor historia de consumo, determinada como el producto de los años de consumo multiplicado por el promedio de cigarrillos consumidos por día, cuya media en las mujeres fue de 15.8 (19.4), tuvieron un menor desempeño en el MMSE que las mujeres con poca

historia de consumo. Por su parte, en los hombres se encontró una correlación negativa entre la historia de consumo de nicotina y el desempeño en las tareas *Digit simbol test*, *Raven's progressive matrices* y MMSE. En otra investigación en la que participaron 602 personas entre 35 y 80 años de edad (Hill *et al.*, 2003), se observó una correlación negativa entre el número de cigarrillos consumidos por día y el desempeño en tareas de memoria, evaluada mediante la tarea *free recall* (prueba de recuerdo libre), y de habilidades viso espaciales y motoras, evaluadas mediante el *block design test*. Por su parte, Lo *et al.* (2014) examinaron factores referentes al estilo de vida, incluido el consumo de nicotina, y su asociación con funciones cognitivas en 376 mujeres entre los 40 y 79 años de edad. En este estudio emplearon el MMSE y el *Working Memory Index* (índice de la memoria de trabajo) que se compone de varias subescalas de la prueba de Inteligencia de Wechsler para adultos WAIS (1981). Las participantes fueron evaluadas en tres momentos diferentes en los años 2001, 2005 y 2008. Los resultados mostraron que las actuales consumidoras y las que antiguamente consumían nicotina tuvieron un menor desempeño en ambas pruebas que los que nunca habían consumido.

En un estudio longitudinal de más de 10 años desarrollado por Sabia *et al.* (2012), entre 1997 y 2009, trataron de identificar la asociación entre la historia de consumo de nicotina y el desempeño cognitivo en 7236 personas de entre 44 y 69 años de edad. En este estudio se evaluó la memoria a corto plazo verbal, el vocabulario y funciones ejecutivas como razonamiento y fluidez verbal. Los autores encontraron un mayor declive cognitivo en los consumidores de nicotina hombres en comparación con los no consumidores. También observaron que por cada 10 paquetes de cigarrillos consumidos había una mayor disminución en el desempeño en todas las tareas empleadas.

Nooyens *et al.* (2008) evaluaron a 1964 personas consumidoras de nicotina, ex consumidoras y no consumidoras entre 43 y 70 años de edad, a quienes se les evaluó dos veces, en un periodo de 5 años entre cada evaluación. Los autores evaluaron la memoria mediante *The 15-Word Verbal Learning Test* (Test de aprendizaje verbal de 15 palabras). No se observaron diferencias en la primera evaluación entre los consumidores de nicotina, los ex consumidores y los no consumidores; sin embargo, en la segunda evaluación se observaron menores puntajes en los consumidores de nicotina en la tarea de memoria en comparación con los no consumidores, esta diferencia no se observó en comparación con los ex consumidores. También se encontró en este estudio que entre mayor es la cantidad de paquetes de cigarrillos (20 por paquete) consumidos por año, menor es el desempeño en la tarea empleada, esto ocurre a partir de 2.7 cajetillas consumidas por año.

Reitz *et al.* (2005) examinaron a 791 adultos mayores con edades comprendidas entre los 70 y 81 años, sin rasgos de demencia, en un estudio longitudinal de 5 años. En particular, los autores evaluaron memoria en su modalidad visoespacial y verbal de corto y largo plazo, habilidades visoespaciales y lenguaje. Se observó que todos los procesos cognitivos tuvieron un declive con el paso del tiempo. Sin embargo, la memoria mostró mayor deterioro en los consumidores de nicotina mayores de 75 años en comparación con los ex consumidores y los no consumidores de la misma edad. Esto no se observó en los consumidores menores de 75 años.

Paul *et al.* (2006) evaluaron diferentes procesos cognitivos como atención, flexibilidad cognitiva, velocidad psicomotora y memoria de trabajo mediante la tarea computarizada *Digit span* (Prueba de retención de dígitos). Participaron consumidores de nicotina y no consumidores con edades comprendidas entre los 19 y 63 años. Los resultados revelaron

que los consumidores tuvieron un menor desempeño en la tarea en comparación con los no consumidores. Asimismo, se observó que los consumidores mayores de 55 años tuvieron un menor desempeño en comparación con los no consumidores y los consumidores menores de 25 años de edad. Estas diferencias entre consumidores de nicotina y no consumidores no se observaron en los participantes menores de 25 años.

Fried *et al.* (2006) evaluaron a niños entre 9 y 12 años de edad antes de adquirir el hábito de fumar, y después entre los 17 y 21 años de edad, cuando ya habían adquirido el hábito de fumar. En la primera evaluación su desempeño cognitivo se encontraba en rangos normales. En la segunda evaluación, los 64 participantes fueron clasificados en función de su consumo en cuatro grupos: 18 que consumían más de 9 cigarrillos por día, 19 que consumían menos de 9 cigarrillos por día, 11 que tenían mínimo 6 meses sin fumar y 64 participantes como grupo control que nunca había consumido cigarrillos. Después de controlar las covariables tomadas en cuenta por los autores como la preexposición al humo del tabaco, el sexo, los años de educación formal, los ingresos familiares y datos clínicos, los resultados mostraron que los consumidores actuales obtuvieron menores puntuaciones en comparación con los no consumidores, en tareas de habilidad verbal y auditiva, vocabulario expresivo y receptivo, aritmética oral, y memoria de trabajo evaluada mediante la subescala de Dígitos de la Escala de Inteligencia WAIS (1981). También se observó una relación negativa entre la cantidad de cigarrillos consumidos por día, el tiempo de consumo y las puntuaciones en las tareas cognitivas.

Sudharkodhy *et al.* (2015) mediante una versión modificada del MMSE, evaluaron a una muestra de 60 personas con una edad promedio de 50 años, la mitad consumía nicotina y la otra no. Se encontró una correlación negativa entre la cantidad de cigarrillos consumidos por

día y los puntajes en la escala. En otra investigación realizada por Richards *et al.* (2003) participaron 1941 personas que fueron evaluadas a los 43 y 53 años de edad. En este estudio examinaron la asociación entre el consumo de nicotina y los cambios en el desempeño en tareas de memoria verbal y de velocidad de búsqueda visual. Las personas fueron clasificadas de acuerdo a su consumo de cigarrillos por día en tres categorías: las que no consumían, las que consumían de 1-20 cigarrillos y las que consumían más de 20 cigarrillos al día. Se observó que los consumidores de nicotina tuvieron un menor desempeño en las tareas de memoria verbal y de velocidad de búsqueda visual, y este desempeño fue aún menor en los participantes que consumían más de 20 cigarrillos al día.

2.3. Memoria de trabajo y nicotina

2.3.1. Memoria de trabajo y nicotina en modelos animales

El efecto de la administración de nicotina en la memoria de trabajo ha sido abordado con modelos animales. En estos estudios se ha podido demostrar el papel que juegan los receptores nicotínicos en este tipo de memoria. Por ejemplo, en el estudio de Levin, Briggs, Christopher y Rose (1993) administraron nicotina (12 mg/kg por día) a ratas, y se observó que con esta administración las ratas mejoraron su desempeño en una tarea de memoria de trabajo en el laberinto radial, este efecto no disminuyó durante las dos semanas posteriores a la retirada de la nicotina. Solo cuando se administró simultáneamente el antagonista nicotínico mecamilamina (3 mg/kg por día), la mejora mostrada con la nicotina se vio eliminada.

Por otra parte, Levin, Kim y Maray (1996) investigaron en ratas el efecto de la administración de nicotina en la memoria de trabajo y en la memoria de referencia en un laberinto radial de 16 brazos. La administración de nicotina fue de 5mg/kg por día a través de minibombas osmóticas, el mismo procedimiento se siguió para administrar solución salina al grupo control. La infusión crónica de nicotina redujo significativamente el número de errores en la tarea de memoria de trabajo en comparación con los sujetos control, este efecto no se vio en la memoria de referencia. El efecto se observó durante las primeras cuatro semanas de la administración de nicotina; sin embargo, éste fue más claro durante la tercera y cuarta semana. Dos semanas después de la retirada de la nicotina, el efecto ya no era evidente. Asimismo, se les administró el agonista dihidrexidina (0, 0,25, 0,5 y 1 mg / kg) y el antagonista SCH 23390 (0, 0,005, 0,015 y 0,05 mg / kg) durante la tercera y cuarta semana en que se administró la nicotina; así como, en las dos semanas en que se retiró la nicotina. El agonista causó un incremento en los errores en la tarea de memoria de referencia, pero no aumentó los errores en la tarea de memoria de trabajo. Por su parte, el antagonista causó una disminución significativa de los errores en la tarea de memoria de referencia, no así de los de la tarea de memoria de trabajo.

En específico, los receptores nicotínicos postsinápticos en el hipocampo ventral están involucrados en el efecto de la administración crónica de nicotina sobre la memoria de trabajo. Esto se observó en los resultados del estudio de Levin, Christopher, Weaver, Moore y Brucato (1999), quienes lesionaron a ratas en la sección ventral del hipocampo. Las ratas fueron entrenadas en un laberinto radial de 8 brazos, periodo en el que recibieron infusiones de ácido iboténico. Posteriormente, recibieron implantes subcutáneos de micro bombas osmóticas por las que recibieron nicotina (5mg/kg por día) o placebo. En el grupo sin

lesión, la nicotina causó una mejora significativa en la precisión de elección en el laberinto. Por el contrario, la nicotina no generó ningún efecto en el grupo con la lesión. Así mismo, Ohno, Yamamoto y Watanabe (1993) mostraron que la inyección intrahipocampal del antagonista nicotínico mecamilamina (10 y 18 microgramos/lateral) aumentó significativamente el número de errores en una prueba de memoria de trabajo; sin embargo, no se mostró este efecto en la memoria de referencia, incluso con la inyección intraperitoneal de este antagonista (10mg/kg).

La edad también parece ser un factor importante en el efecto de la administración de nicotina sobre la memoria de trabajo. En el estudio de Cullen, Compton y Turner (1999) abordaron el efecto de la nicotina sobre el comportamiento en ratas jóvenes de 4 meses de edad y ratas adultas de 24 meses de edad. Las ratas fueron evaluadas en las pruebas de actividad en cámara, rotación de varilla, aprendizaje de patrones seriales y en el laberinto acuático de Morris. Ambos grupos recibieron tanto solución salina, como 0.20 mg/kg de nicotina, 15 minutos antes de las pruebas. La nicotina en las ratas jóvenes mejoró su capacidad para adquirir patrones seriales, lo que implica una mejora en la memoria de trabajo. Este efecto no fue observado en las ratas adultas. Resultados similares fueron encontrados por Levin y Torry (1996), quienes trabajaron con ratas entre 3 y 7 meses de edad, y entre 24 y 28 meses de edad en el laberinto radial de 8 brazos. Después del entrenamiento, a la mitad de las ratas de cada grupo de edad se les implantó una micro bomba osmótica por la que se les administró nicotina, aproximadamente 5 mg/kg por día. El grupo de ratas jóvenes mostró una mejora significativa en la tarea de memoria de trabajo que no se observó en las ratas de mayor edad.

2.3.2. Memoria de trabajo y nicotina en humanos

Los efectos de la nicotina sobre la memoria fueron abordados en una revisión (Redolat, Carrasco y Simón, 1994) en la que se concluyó que el consumo de nicotina en una sola exhibición no tiene efecto alguno sobre el desempeño en tareas de memoria. Asimismo, los efectos de la nicotina en el desempeño en tareas de memoria, dependen del estado en que se encuentra el individuo en el momento en que se le administra la nicotina.

La privación del consumo de nicotina parece tener un efecto sobre la memoria de trabajo verbal. Mendrek *et al.* (2006) evaluaron mediante la tarea de *N-back* verbal, en tres niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*, y *3-back*), a 22 no consumidores de nicotina con un promedio de edad de 29 años (desviación estándar (DE) = 1.7) y a 15 consumidores de nicotina con una edad promedio de 35 años (DE = 2.6). Estos últimos reportaron consumir en promedio 20.4 cigarrillos al día y tenían en promedio 15.4 años de consumo. Los participantes fueron evaluados en un estado de privación de consumo de más de 12 horas y observaron un mayor porcentaje de errores y mayores tiempos de reacción que en las personas no consumidoras y que en consumidores sin privación. En la condición de saciedad no se encontraron diferencias significativas en el desempeño entre consumidores y no consumidores. Sin embargo, este efecto parece no ser consistente, por ejemplo, en la investigación realizada por Greenstein y Kassel (2009) no encontraron diferencias significativas en los tiempos de reacción o en los porcentajes de respuestas correctas en la tarea *n-back* verbal entre consumidores en privación y consumidores sin privación, pero sí encontraron un menor desempeño en los consumidores que en los no consumidores.

Resultados similares fueron encontrados por Jacobsen *et al.* (2005), quienes evaluaron la memoria de trabajo verbal en modalidad auditiva mediante la tarea *N-back* en dos niveles de complejidad (*1-back* y *2-back*) en 41 consumidores y 32 no consumidores de nicotina con un promedio de edad de 17 años. Los consumidores tenían un consumo promedio diario de 11.7 cigarros (DE= 6.7) y una edad de inicio de consumo promedio de 13.1 años (DE = 1.8). Las evaluaciones se realizaron en dos momentos diferentes, uno en estado de saciedad de consumo de nicotina y el otro en estado de abstinencia de por lo menos 24 horas. Se encontró que los consumidores tuvieron un menor desempeño en la tarea de memoria de trabajo, sin importar el estado de abstinencia o saciedad en el que se encontraban, en comparación con los no consumidores. Esta diferencia se acentuó conforme disminuía la edad de inicio de consumo de los participantes. En esta misma línea de investigación, Jacobsen *et al.* (2007) evaluaron el efecto de la abstinencia en 55 adolescentes consumidores de nicotina con un promedio de edad 16.9 años (DE = 1.2), quienes tenían un consumo promedio de 11.4 cigarros por día (DE = 6.2) y un historial de consumo de 2.6 años (DE = 1.5). Los consumidores fueron comparados con 38 no consumidores con un promedio de edad de 16.6 años (DE = 1.4). Los participantes fueron evaluados mediante la tarea de memoria de trabajo verbal *N-back* auditiva en dos niveles de complejidad (*1-back* y *2-back*). Los consumidores de nicotina fueron evaluados tanto en estado de abstinencia de consumo de 24 horas como en estado de saciedad. En el nivel de complejidad *1-back* no se encontraron diferencias en las respuestas correctas o en los tiempos de reacción entre ambos grupos o condiciones (saciedad vs abstinencia). Sin embargo, en la tarea de alta dificultad, los consumidores obtuvieron menos respuestas correctas en comparación con los no consumidores, en ambas condiciones. En este nivel de dificultad no se encontraron diferencias significativas en los tiempos de reacción.

Sin embargo, si se administra nicotina en estado de privación, los efectos se revierten, Grundey *et al.* (2015) evaluaron el impacto de la nicotina sobre el desempeño en la tarea de memoria de trabajo *N-back* verbal *3-back* en 16 consumidores y 16 no consumidores de nicotina. Se llevaron a cabo las tareas en dos sesiones, en la primera los consumidores se encontraban bajo privación de consumo de al menos 6 horas, y en la segunda se encontraban en estado de saciedad. A ambos grupos se les administró un parche de nicotina (15 mg) o de placebo antes de comenzar las tareas. Los consumidores en privación tuvieron un menor desempeño en comparación con los no consumidores, y se observó en los consumidores una mejora en el desempeño con la administración de nicotina. En el trabajo de McClernon *et al.* (2015) evaluaron el efecto de la abstinencia de nicotina en la tarea de memoria de trabajo verbal *N-back* en dos niveles de complejidad (*1-back* y *2-back*) en 33 consumidores entre 18 y 55 años de edad que mantenían un consumo superior a 10 cigarrillos al día. Los participantes fueron evaluados en estado de abstinencia de al menos 24 horas y fueron divididos en dos grupos. Al primero de ellos se les administró un parche de nicotina y al segundo un parche placebo antes de comenzar las tareas. Los resultados mostraron que los consumidores en abstinencia a los que se les administró el parche placebo tuvieron menos respuestas correctas en comparación con el grupo al que se le administró el parche de nicotina. Aunque Ernst *et al.* (2001b) no observaron un beneficio en el porcentaje de respuestas correctas y en los tiempos de reacción en la tarea de *N-back* verbal *2-back* después de proporcionar chicles de nicotina (4 mg) a los consumidores con 12 horas de privación. Por su parte, Ernst *et al.* (2001a) tampoco encontraron efecto alguno después de la administración de chicles de nicotina de 4 mg en los consumidores con abstinencia de 12 horas. Lo que sí reportaron fue un menor desempeño en los consumidores de nicotina en

comparación con los no consumidores, sobre todo en los tiempos de reacción en la tarea de memoria *2-back verbal*.

No solo se han encontrado cambios en el desempeño en tareas de memoria de trabajo con la administración de nicotina, también se han encontrado cambios en la actividad cerebral. En el estudio de Xu *et al.* (2006), se observó que los consumidores en estado de abstinencia de nicotina de 13 horas, manifestaron durante la realización de la tarea de *N-back verbal* cambios en la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral después de consumir un cigarro, y estos cambios fueron mayores en las tareas de alta complejidad. En otro estudio, Xu *et al.* (2005) observaron que la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en la condición de saciedad fue menor en la tarea *1-back verbal* en comparación con la activación observada en las tareas de mayor dificultad *2-back* y *3-back*. En la condición de abstinencia, de más de 14 horas, la actividad en esta región prefrontal no aumentó conforme se incrementaba la dificultad de la tarea. Por su parte, en la investigación desarrollada por Sweet *et al.* (2010) se reportó que en los consumidores de nicotina en estado de abstinencia ocurre una desactivación de los polos temporales izquierdos y derechos, así como en el giro frontal medial izquierdo, durante la ejecución de la tarea de *N-back verbal*. Las diferencias en la actividad cerebral entre consumidores en estado de abstinencia y de saciedad pueden deberse a que en el primer estado ocurre un procesamiento neuronal ineficiente (Sweet *et al.*, 2010), en particular en la corteza prefrontal dorsolateral durante los procesos de memoria de trabajo (Xu *et al.*, 2005).

Entre los consumidores, ex consumidores y no consumidores también se han observado diferencias en la actividad cerebral. Como ocurrió en la investigación realizada por Ernst *et al.* (2001a) en la que reportaron que los ex consumidores, mostraron mayor activación en el

hemisferio izquierdo durante la tarea de *N-back* verbal, mientras que en los consumidores se observó mayor activación en el hemisferio derecho. Por otra parte, Sutherland, Ross, Shakleya, Huestis y Stein (2011) evaluaron a 30 consumidores y 27 no consumidores mediante una tarea de conteo continuo que requería a su vez mantener información y cambiar frecuentemente el foco de atención. Los consumidores, a diferencia de los no consumidores, mostraron una mayor activación en la corteza frontal medial superior, la ínsula anterior derecha y la corteza bilateral prefrontal durante esta tarea de memoria de trabajo. De acuerdo con Ernst (2001a), las diferencias en la actividad cerebral entre consumidores, ex consumidores y no consumidores indica que el consumo de nicotina y su abstinencia afecta a las estrategias cognitivas que se emplean en las tareas de memoria de trabajo. Los consumidores parecen requerir operaciones adicionales para desarrollar estas tareas (Sutherland *et al.*, 2011).

También existe evidencia (Gallinat *et al.*, 2006) que sugiere que la nicotina puede producir cambios en la morfología cerebral, ya que se observó que los consumidores de nicotina tenían un menor volumen de materia gris en regiones frontales, lóbulos occipitales y temporales, y circunvolución del hipocampo. También observaron en este estudio que los años de consumo de nicotina se relacionaron inversamente con el volumen de los lóbulos frontales y temporales del cerebelo. Además, Brody *et al.* (2004) encontraron una relación entre el consumo de paquetes de cigarrillos por año y la densidad de la materia gris en la corteza prefrontal. Esta relación también se ha encontrado en el volumen del hipocampo (Durazzo, Meyerhoff y Nixon, 2013). Esta disminución en el volumen de la materia es secundario a la muerte neuronal, cuyo mecanismo subyacente, mediado por la nicotina, ha sido abordado en modelos animales (Djoher *et al.*, 2002), encontrando que el proceso de

neurogénesis disminuye, mientras que el proceso de apoptosis o muerte neuronal aumenta con el consumo de nicotina, dichos procesos muestran ser dependientes de la dosis.

2.4. Justificación

Las investigaciones que abordan el efecto del consumo de nicotina (contenida en el cigarro) sobre la memoria de trabajo se han centrado en estudiar el desempeño de personas en estado de privación de consumo y con consumo actual (Ernst *et al.*, 2001a; Ernst *et al.*, 2001b; Greenstein y Kassel, 2009; Grundey *et al.*, 2015; Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen *et al.*, 2007; McClernon *et al.*, 2015; Mendrek *et al.*, 2006; Sweet *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2005). Estos estudios demuestran que el desempeño en las tareas de memoria de trabajo disminuye durante la privación (Mendrek *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2005) y aumenta si se les administra nicotina en estado de privación (Grundey *et al.*, 2015; McClernon *et al.*, 2015), aunque en algunos estudios (Ernst *et al.*, 2001a; Ernst *et al.*, 2001b; Greenstein y Kassel, 2009; Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen *et al.*, 2007) no se observaron estos efectos. A pesar de que estas investigaciones demuestran que la nicotina puede influir sobre la memoria de trabajo, estos hallazgos se han obtenido en condiciones experimentales que difieren del consumo habitual y sin restricciones de nicotina. De hecho, en los adultos jóvenes, los efectos del consumo habitual de nicotina a través del cigarro sobre la memoria de trabajo son poco conocidos. Esto debido a que los estudios que han abordado los efectos del consumo habitual de nicotina se han centrado en el funcionamiento cognitivo general, utilizando pruebas de tamizaje como el MMSE, y particularmente en adultos mayores (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989; Lo *et al.*, 2014; Ott *et al.*,

2004; Sudharkodhy *et al.*, 2015). Debido a que la memoria de trabajo disminuye durante el envejecimiento (Cansino, *et al.*, 2013; Chiappe *et al.*, 2000; Cox *et al.*, 2002; Park, 2002; Siegel, 1994) y a que no en todos los estudios se controla la comorbilidad con otros padecimientos típicos de la vejez, los efectos del consumo de nicotina en los adultos mayores podrían estar a su vez influidos por otras variables. De allí la importancia de estudiar los efectos del hábito de consumo de nicotina en los adultos jóvenes libres de padecimientos.

Asimismo, en algunos estudios (Fischer *et al.*, 2006; Galanis *et al.*, 1997; Haudong *et al.*, 2003; Hill, 1989; Ott *et al.*, 1998; Ott *et al.*, 2004; Sudharkodhy *et al.*, 2015) con adultos mayores no es posible controlar la presencia de enfermedades circulatorias. El consumo de nicotina mediante el cigarro está asociado a enfermedades del sistema respiratorio y circulatorio (Kuri-Morales, Alegre-Díaz, Mata-Miranda y Hernández-Ávila, 2002; Tapia-Conyer, Kuri-Morales y Hoy-Gutiérrez, 2001). Estas enfermedades son susceptibles al monóxido de carbono porque éste se une con la hemoglobina en la sangre y forma el complejo carboxihemoglobina, complejo que desplaza al oxígeno de los transportadores e impide el abastecimiento adecuado de oxígeno a las células (Chamizo y Muñoz, 2005). Debido a que niveles insuficientes de oxígeno en sangre podrían afectar el desempeño cognitivo en los adultos mayores (Bunce, Hays y Pring, 2004), es otra razón importante para estudiar los efectos de la nicotina en la memoria de trabajo en adultos jóvenes, sin antecedentes de enfermedades respiratorias o circulatorias.

El presente proyecto aborda el efecto del consumo de nicotina a través del cigarro en la memoria de trabajo verbal en dos niveles de complejidad, ya que en las investigaciones de privación de nicotina se han encontrado efectos inconsistentes, algunos observan efectos en

tareas de baja complejidad (Xu *et al.*, 2005) y otros en tareas de alta complejidad (Jacobsen *et al.*, 2007). La comparación de los efectos del consumo de nicotina en ambos niveles de complejidad permitirá determinar si el consumo de nicotina afecta a los procesos de la memoria de trabajo de baja demanda cognitiva, de alta demanda, o a ambos.

3. Método

3.1. Preguntas de investigación

¿Existirán diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas y en los tiempos de reacción de estas respuestas en la tarea de memoria de trabajo *n-back* verbal en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) entre personas que consumen nicotina y que no consumen?

¿Se relacionarán el tiempo de consumo de nicotina y el porcentaje de respuestas correctas y sus tiempos de reacción en una tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*)?

¿Se relacionarán el número de cigarrillos consumidos por día y el porcentaje de respuestas correctas y sus tiempos de reacción en una tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*)?

¿Se relacionarán la edad de inicio de consumo de nicotina y el porcentaje de respuestas correctas y sus tiempos de reacción en una tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*)?

3.2. Objetivo

Determinar si la ejecución correcta y los tiempos de reacción en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) difieren entre personas que consumen nicotina y que no consumen.

3.3. Hipótesis

Existirán diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas y en los tiempos de reacción de estas respuestas en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) entre personas que consumen nicotina y que no consumen.

Los porcentajes de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) se correlacionarán negativamente con el número de cigarrillos consumidos por día y el tiempo de consumo.

Los tiempos de reacción en las respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) se correlacionarán positivamente con el número de cigarrillos consumidos por día y el tiempo de consumo.

Los porcentajes de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) se correlacionarán positivamente con la edad de inicio del consumo.

Los tiempos de reacción en las respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal *n-back* en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*) se correlacionarán negativamente con la edad de inicio del consumo

3.4. Variables

Variables atributivas

Consumir nicotina: Personas que consumen diario nicotina contenida en el cigarro

- Cantidad de cigarros consumidos por día
- Tiempo de consumo de nicotina
- Edad de inicio de consumo

No consumir nicotina: Personas que no consumen nicotina contenida en el cigarro

Variables dependientes

Porcentaje de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*).

Tiempo de reacción en las respuestas correctas de la tarea de memoria de trabajo verbal en dos niveles de complejidad (*1-back*, *2-back*). Medido en milisegundos (ms) a partir del inicio de la presentación del estímulo.

Variables independientes

Complejidad de la tarea de memoria de trabajo

1-back: recordar la letra que se presentó en el ensayo anterior.

2-back: recordar la letra que se presentó dos ensayos antes.

3.5. Participantes

Participaron 100 adultos jóvenes, 50 de ellos mantenían un consumo diario de nicotina (21 hombres y 29 mujeres) y el resto no consumía nicotina (28 hombres y 22 mujeres). Las características de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. Los criterios de inclusión fueron, escolaridad mínima de 8 años de estudio, puntaje mínimo de 26 en la subescala de Vocabulario del WAIS (Wechsler, 1981), puntaje mínimo de 24 en el MMSE (1975), y tener visión normal o corregida a lo normal. Los criterios de exclusión fueron dependencia a drogas y/o alcohol, padecer enfermedades neurológicas o psiquiátricas, consumo de medicamentos que alteren el sistema nervioso central y obtener un puntaje mayor a 20 en la Escala de Depresión de Beck (Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh, 1961). La asistencia de los participantes fue voluntaria, todos firmaron una carta de consentimiento informado, que avala que todos los procedimientos utilizados fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Tabla 1. Características de los participantes y resultados en las pruebas psicológicas. Media y desviación estándar entre paréntesis. Para el Inventario de Depresión de Beck (IDB) y el Examen Estado Minimal (MMSE) se muestran mediana y rango intercuartil.

	Edad (años)	Años de estudio	Vocabulario (Puntaje normalizado)	IDB	MMSE
No consumidores	24.0 (2.4)	16.2 (1.9)	12.7 (1.3)	4.00 (6.0)	29.00 (2.0)
Consumidores	24.7 (2.8)	15.7 (2.4)	12.8 (1.5)	7.00 (7.0)	29.00 (1.0)

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos de participantes que consumían y no consumían nicotina en edad, años de estudio, ni en los puntajes de las pruebas psicológicas. En la Tabla 2 se describen las características de la conducta de consumo en el grupo de los consumidores de nicotina.

Tabla 2. Características de la conducta de consumo de nicotina (media y desviación estándar entre paréntesis).

Número de cigarrillos consumidos por día	Edad de inicio de consumo (años)	Tiempo de consumo (años)
7.6 (6.6)	16.8 (3.0)	7.3 (3.8)

Adicionalmente, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre hombres y mujeres en relación a las características de consumo, las mujeres reportaron un consumo de 6.2 (4.0) cigarrillos al día, una edad de inicio de consumo de 16.8 (3.7) y un tiempo de consumo de 7.4 (4.2), mientras que los hombres reportaron un consumo de 8.6 (7.9) cigarrillos al día, una edad de inicio de consumo de 16.8 (2.5) y un tiempo de consumo de 7.2 (3.4).

3.6. Instrumentos

Subescala de Vocabulario del WAIS (Wechsler, 1981) en español. Esta escala fue estandarizada en una muestra de 1700 adultos y puede aplicarse a partir de los 18 años de edad. Cuenta con un coeficiente de confiabilidad de .96. La subescala de Vocabulario se correlaciona con el coeficiente intelectual general del WAIS y con otras pruebas de

inteligencia. Esta subescala permite evaluar la habilidad mental general de las personas para detectar posibles indicios de procesos patológicos.

Inventario de Depresión de Beck (Beck *et al.*, 1961). Escala constituida por 21 categorías de síntomas o actitudes, y en cada una de estas categorías se presentan cuatro frases que van de mucha a poca sintomatología de depresión. El puntaje de depresión se obtiene al sumar las respuestas, si el puntaje obtenido es mayor a 20 debe considerarse la probabilidad de padecer depresión. La prueba ha sido estandarizada en México con 1508 personas entre 15 y 55 años de edad y su coeficiente de confiabilidad es de 0.87 (Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Loperena y Varela, 1998).

Estado Minimental de Folstein (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975). Prueba constituida por ítems que valoran: orientación, concentración, atención, cálculo, memoria y lenguaje. La confiabilidad *test-retest* de la versión en español (24 hrs) es de .89 con el mismo aplicador y de .83 con un aplicador diferente (Lobo *et al.*, 1999). El MMSE permite discriminar entre pacientes con deficiencias cognitivas (moderadas a graves) y sujetos controles, además de ser sensible al deterioro progresivo en pacientes con demencia. El diagnóstico de déficit cognitivo se aplica en el 75% de los casos con puntajes menores a 24.

Para la obtención y cuantificación de las características de consumo de nicotina, se utilizó un cuestionario retrospectivo desde la fecha de inicio de consumo de cigarro, para registrar las características del consumo de nicotina. Permitiendo obtener de manera verbal la siguiente información: cantidad en número de los cigarros consumidos por día, la edad de inicio del consumo regular y el tiempo en años que ha mantenido el consumo.

3.7. Aparatos

Se utilizaron dos computadoras PC, tres monitores de 17 pulgadas, una caja de respuestas, el software *E-prime* para mostrar los estímulos y registrar las respuestas de los participantes, una televisión y una video cámara.

3.8. Estímulos

Se utilizaron 12 diferentes letras en mayúscula, con un ángulo visual vertical y horizontal de aproximadamente 1.5°, que se proyectaron al centro de la pantalla. Se llevaron a cabo 72 ensayos en cada nivel de complejidad y en el 33% de los ensayos las letras fueron estímulos blancos, es decir, la misma letra que se presentó en el ensayo anterior (*1-back*) o dos ensayos antes (*2-back*).

3.9. Tarea de memoria de trabajo

En cada ensayo se presentó una letra al centro de la pantalla durante 300 ms, después la pantalla permanecía en blanco durante 2700 ms, tiempo en el que el participante podía responder. En la tarea de baja complejidad, debía presionar un botón de la caja de respuestas si la letra del ensayo era igual a la presentada en el ensayo anterior, u otro botón si no lo era (Figura 1). En la tarea de alta complejidad el participante debía presionar un botón si la letra del ensayo era la misma que se le presentó dos ensayos antes, si no, debía presionar otro botón (Figura 2).

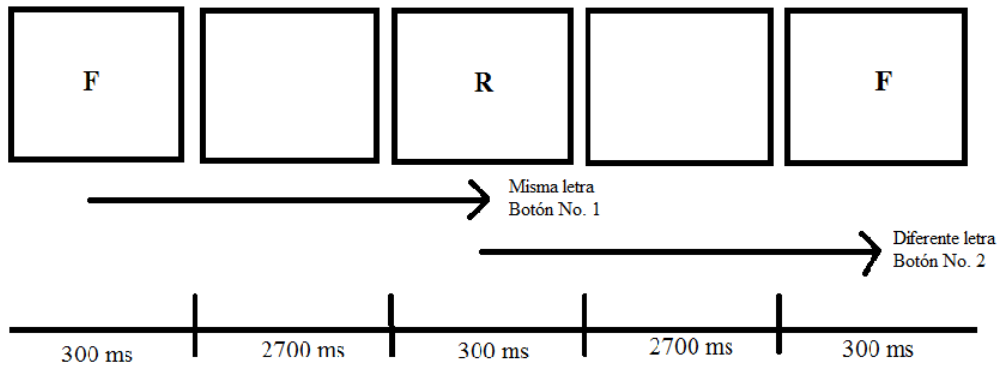


Figura 1. Forma en la que se presentaron los estímulos en la tarea de *n-back* verbal en el nivel de baja complejidad.

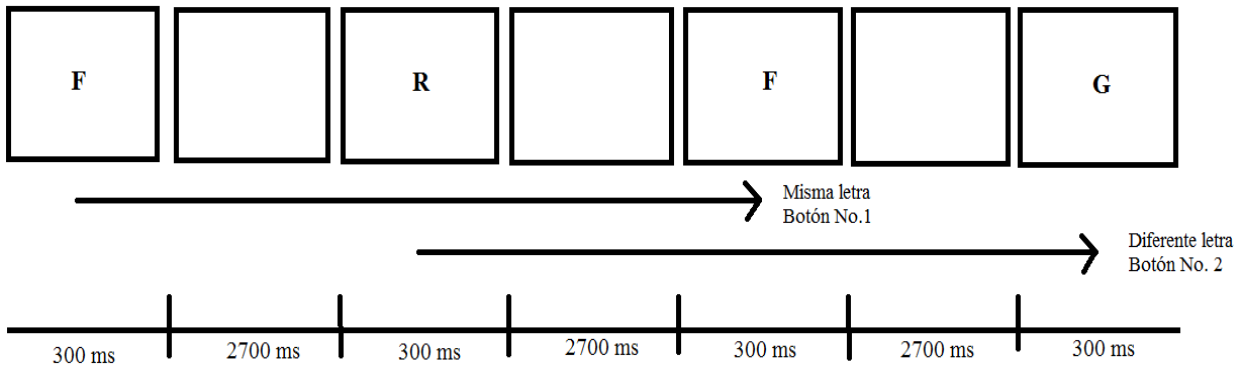


Figura 2. Forma en la que se presentaron los estímulos en la tarea de *n-back* verbal, en el nivel de alta complejidad.

3.10. Procedimiento

Los participantes asistieron a dos sesiones de aproximadamente hora y media cada una. La primera sesión se realizó en un cubículo silencioso, se le aplicaron los instrumentos de inclusión en el siguiente orden: subescala de Vocabulario del WAIS (Wechsler, 1981), el Estado Mental de Folstein (Folstein *et al.*, 1975) y el Inventario de Depresión de Beck (Beck *et al.*, 1961). En seguida, se evaluó la agudeza visual de las personas. Si las personas

reunían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado. En seguida se llevó a cabo una entrevista para explorar sus hábitos de consumo de nicotina, en particular se exploró la frecuencia de consumo, el número de cigarros que consumían y el tiempo que habían mantenido su consumo actual de nicotina. Los participantes asistieron a la segunda sesión con, por lo menos, una hora de no consumir ninguna sustancia que alterara el sistema nervioso central, incluyendo el consumo de nicotina en el caso del grupo de consumidores. Así mismo, durante las dos sesiones no se les permitió consumir, condición que fue cumplida por todos los participantes de este grupo. La segunda sesión se realizó en una cámara sonoamortiguada iluminada tenuemente. En ella, el participante realizó la tarea de memoria de trabajo verbal en sus dos niveles de complejidad. Los participantes realizaron una versión breve de cada tarea como entrenamiento antes de realizar las tareas.

3.11. Análisis de datos

Se llevaron a cabo análisis descriptivos del porcentaje de respuestas correctas y los tiempos de reacción en la tarea de memoria de trabajo verbal en los dos niveles de complejidad. Se llevó a cabo una prueba de homogeneidad de varianzas mediante el test estadístico de Levene, los resultados obtenidos fueron no significativos ($p > 0.05$) por lo que se asumió que no hay diferencias en las varianzas y, por lo tanto, se procedió a realizar una prueba paramétrica. Se realizó un ANOVA mixto con los factores grupo (consumidores de nicotina y no consumidores) y el factor complejidad (*1-back* y *2-back*) tanto para el porcentaje de respuestas correctas, como para los tiempos de reacción. Estas mismas variables se analizaron mediante la prueba de correlación de Pearson para determinar si se

relacionaban con el número de cigarrillos consumidos al día, el tiempo de consumo y la edad de inicio del consumo.

4. Resultados

Los resultados de los análisis descriptivos del porcentaje de respuestas correctas y sus tiempos de reacción se muestran en la Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente.

Tabla 3. Media del porcentaje de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal, en ambos niveles de complejidad (1- y 2-back). Desviación estándar entre paréntesis.

	No consumidores	Consumidores
1-back verbal	98.14 (2.17)	97.86 (2.15)
2-back verbal	91.68 (5.81)	92.40 (6.13)

Tabla 4. Media de los tiempos de reacción (ms) en las respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo verbal, en ambos niveles de complejidad (1- y 2-back). Desviación estándar entre paréntesis.

	No consumidores	Consumidores
1-back verbal	777 (136)	736 (99)
2-back verbal	1043 (221)	926 (190)

El ANOVA mixto realizado para analizar la variable porcentaje de respuestas correctas con los factores grupo y complejidad resultó significativo para el factor complejidad ($F(1, 98) = 114.74, p < 0.001$), pero no para el factor grupo ($F(1, 98) = 0.10, p = 0.76$) ni para la interacción entre factores ($F(1, 98) = 0.80, p = 0.37$). El porcentaje de respuestas correctas fue superior en la tarea de baja complejidad (Media \pm error estándar: $98.00\% \pm 0.22$) que en la de alta complejidad ($92.04\% \pm 0.60$).

En cambio, el ANOVA mixto realizado con la variable tiempos de reacción en las respuestas correctas de las tareas de memoria de trabajo verbal resultó significativo para el factor complejidad ($F(1, 98) = 150.54, p < 0.001$), para el factor grupo ($F(1, 98) = 7.52, p = 0.006$) y para la interacción entre los factores grupo y complejidad ($F(1, 98) = 4.26, p = 0.04$). Los tiempos de reacción fueron menores en la tarea de baja complejidad ($757 \text{ ms} \pm 12$) que en la de alta complejidad ($985 \text{ ms} \pm 20$). El grupo de consumidores de nicotina tuvo menores tiempos de reacción ($832 \text{ ms} \pm 20$) que el grupo de no consumidores ($910 \text{ ms} \pm 20$). La prueba *post hoc* de Tukey reveló que los consumidores mostraron menores tiempos de reacción en la tarea de alta complejidad en comparación con los no consumidores (Figura 3).

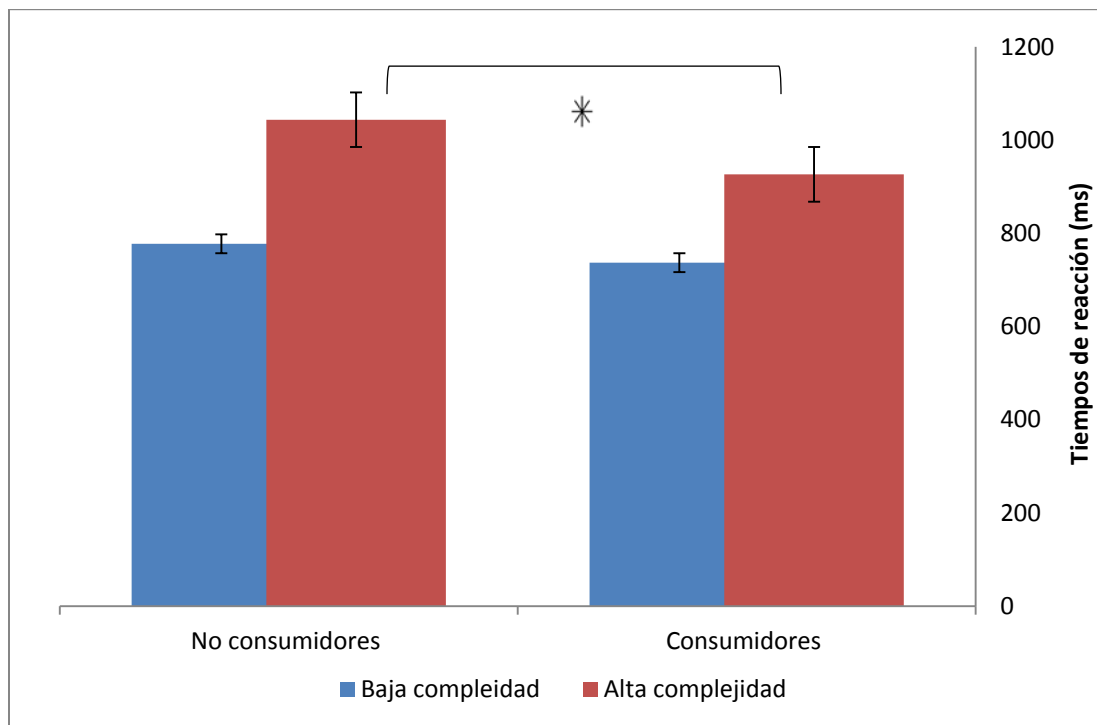


Figura 3. Medias de los tiempos de reacción (ms) en las respuestas correctas durante las tareas de memoria de trabajo verbal de baja y alta complejidad en ambos grupos. Las barras representan el error estándar y la línea indica el nivel de complejidad que mostró una diferencia significativa* entre los grupos.

No se encontraron correlaciones significativas entre las características de la conducta de consumo (número de cigarrillos consumidos por día, tiempo de consumo y edad de inicio de consumo) y el porcentaje de respuestas correctas, ni los tiempos de reacción en las respuestas correctas, en ningún nivel de complejidad (Tabla 5).

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson entre las características de la conducta de consumo y el desempeño en las tareas de memoria de trabajo verbal.

	Porcentaje de respuestas correctas		Tiempos de reacción en respuestas correctas (ms)	
	<i>1-back</i>	<i>2-back</i>	<i>1-back</i>	<i>2-back</i>
Cigarrillos consumidos por día	$r = .05$ $p = .70$	$r = -.11$ $p = .50$	$r = -.02$ $p = .90$	$r = .15$ $p = .30$
Tiempo de consumo	$r = -.12$ $p = .40$	$r = -.08$ $p = .57$	$r = -.01$ $p = .95$	$r = .09$ $p = .53$
Edad de inicio de consumo	$r = -.09$ $p = .53$	$r = -.24$ $p = .09$	$r = .11$ $p = .45$	$r = -.01$ $p = .95$

5. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar si el desempeño en una tarea de memoria de trabajo verbal (n-back) en dos niveles de complejidad (1-back y 2-back) difería entre consumidores de nicotina (mediante el cigarrillo) y no consumidores. Los resultados mostraron que las medias de los porcentajes de respuestas correctas en ambos niveles de complejidad no difirieron significativamente entre los grupos. Sin embargo, se observó que los tiempos de reacción en las respuestas correctas de la tarea de alta complejidad fueron menores en el grupo de consumidores de nicotina en comparación

con el grupo de no consumidores. Este resultado coincide con hallazgos reportados previamente en la literatura (para una revisión ver Redolat et al. 1994). En esta revisión, se abordó el efecto del consumo de nicotina sobre el procesamiento cognitivo, se llegó a la conclusión de que los efectos más sobresalientes de la nicotina sobre el procesamiento cognitivo se han observado en investigaciones que toman como parámetro de evaluación los tiempos de reacción, así como tareas que requieren un procesamiento rápido de la información. Esto se ha podido observar mediante diversos métodos de investigación. Uno de ellos ha sido mediante la comparación del desempeño cognitivo entre consumidores en estado de saciedad y en estado de abstinencia. Por ejemplo, en la investigación de Mendrek et al. (2006) hallaron mayores tiempos de reacción en el paradigma de n-back verbal, en el nivel de complejidad 2-back entre los consumidores que se encontraban en abstinencia en comparación con los consumidores en estado de saciedad de al menos 12 horas. McClernon et al. (2015) reportaron el mismo efecto de la abstinencia de al menos 24 horas en los consumidores de nicotina sobre los tiempos de reacción en los niveles de complejidad 1-back y 2-back utilizando el mismo paradigma. Por su parte, Grundey et al. (2015) reportaron resultados similares en el nivel de complejidad 3-back verbal. El efecto de la abstinencia en los tiempos de reacción también ha sido reportado durante la ejecución de otras tareas como speed psychomotor task (tarea de velocidad psicomotora) (Giannakoulas, Katramados, Melas, Diamantopoulos y Chimonas, 2003; Marzilli y Hutcherson, 2002; Marzilli y Shea, 2000). No obstante, hay investigaciones (Gentry, Hammersley, Hale, Nuwer y Meliska, 2000; Greenstein y Kassel, 2009) en las que no se encuentran diferencias significativas en los tiempos de reacción entre participantes en estado de abstinencia y aquellos en estado de saciedad. Esta discrepancia en los resultados obtenidos puede deberse a los diferentes paradigmas utilizados para su evaluación, así como por la diferencia entre

los tiempos de abstinencia y sí tenían permitido consumir o no durante la evaluación en estado de saciedad.

Algunos estudios (Grundey *et al.*, 2015; McClernon *et al.*, 2015; Sherwood, Kerr y Hindmarch, 1992) reportaron que la administración de nicotina, en personas que se encontraban en un periodo de abstinencia de consumo, disminuyó los tiempos de reacción en comparación con aquéllos obtenidos durante su evaluación en estado de abstinencia. Empero, también se ha reportado (Ernst *et al.*, 2001a, b; Gentry *et al.*, 2000) que la administración de nicotina no modifica los tiempos de reacción en personas consumidoras después de haber estado en situación de abstinencia. En personas que no consumen nicotina también se ha reportado que la administración de nicotina produjo una reducción de los tiempos de reacción en tareas de detección de la novedad de información emocional, perceptual y semántica (Froeliger, Gilbert y McClernon, 2009), así como en las tareas *rapid visual information processing task* (tarea de procesamiento rápido de la información visual) y *digit recall task* (tarea de recuerdo de dígitos) (Foulds *et al.*, 1996). De la misma manera, en diversos estudios con modelos animales (Blondel, Simon, Sanger y M oser, 1999; Phillips, McAlonan, Robb y B rown, 2000; Witte, Davidson y M arrocco, 1997) se ha encontrado una disminución en los tiempos de reacción cuando se administra nicotina.

Por lo tanto, existe evidencia consistente (Blondel *et al.*, 1999; Foulds *et al.*, 1996; Froeliger *et al.*, 2009; Giannakoulas *et al.*, 2003; Grundey *et al.*, 2015; Heishman, Taylor y Henningfield, 1994; McClernon *et al.*, 2015; Mendrek *et al.*, 2006; Phillips *et al.*, 2000; Sherwood *et al.*, 1992; Witte *et al.*, 1997) de que la nicotina guarda una estrecha relación con los tiempos de reacción. Esto se explica, en parte, por la influencia de la nicotina, a nivel presináptico y postsináptico, sobre distintos neurotransmisores como la acetilcolina,

noradrenalina, dopamina y serotonina (Carrillo, 2001; Juan y García, 2011; Oncken y George, 2014; Pérez, 1995). Algunos de estos neurotransmisores intervienen en los procesos de atención y en el mantenimiento de un estado apropiado para procesar la información eficientemente (Kutlu y Gould, 2015; Levin *et al.*, 2015). Del mismo modo, se debe a la estrecha relación de la nicotina con el sistema colinérgico, asociado a procesos de atención (Petersen y Posner, 2012; Posner y Petersen, 1990) y al mantenimiento de un estado apropiado para procesar información (Pineda, Herrera, Kang y Sandler, 1998), como se ha demostrado en diversos estudios (Aston-Jones y Bloom, 1981; Aston-Jones, Chiang y Alexinsky, 1991; Clark, Geffen y Geffen, 1989; Kumari *et al.*, 2003; Marrocco y Witte, 1993; Miller y Cohen, 2001; Park, Knopick, McGurk y Meltzer, 2000; Poltavski y Petros, 2006; Robbins *et al.*, 1989; Thiel y Fink, 2008; Ward y Brown, 1996; Witte, Lickey y Marrocco, 1992).

Gallinat *et al.* (2006) han sugerido que la mejora observada en el desempeño en tareas de memoria de trabajo tras la administración de nicotina, como en la investigación de Kumari *et al.* (2003), se debe a un incremento de los procesos de atención más que de procesos operados por el ejecutivo central en la memoria de trabajo. Esta hipótesis fue sustentada por la investigación de Sutherland *et al.* (2001), quienes mostraron que la nicotina no aumenta los correlatos neurofisiológicos del control ejecutivo. Igualmente hay diversos estudios (Bain *et al.*, 2003; Ghatan *et al.*, 1998; Gilbert *et al.*, 2007; Hahn *et al.*, 2007; Hahn, Shoaib y Stolerman, 2002; Kassel y Shiffman, 1997; Kassel, 1997; Lawrence, Ross y Stein, 2002; Newhouse, Potter y Singh, 2004; Tsiora, Potter, Kyle y Maxwell, 2013; Warburton y Rusted, 1993) en los que han encontrado que la nicotina mejora procesos relacionados con la atención, como la alerta (Lawrence *et al.*, 2002), la orientación (Hahn *et*

al., 2007), la selección de estímulos relevantes (Gilbert *et al.*, 2007; Kassel y Shiffman, 1997; Kassel, 1997; Tsiora *et al.*, 2013) y la capacidad para evitar la influencia de estímulos distractores (Bain *et al.*, 2003; Hahn *et al.*, 2002).

El nulo efecto del consumo de nicotina sobre el porcentajes de respuestas correctas coincide con los hallazgos de Mendrek *et al.* (2006), quienes tampoco encontraron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas en la tarea de *n-back* verbal entre consumidores y no consumidores. Sin embargo, estos resultados contradicen los hallazgos de Greenstein y Kassel (2006), quienes reportaron que los consumidores de nicotina tuvieron un menor desempeño en la tarea *n-back* verbal en comparación con los no consumidores. En investigaciones en las que se han empleado otros procedimientos para evaluar la memoria de trabajo (Hill, 1989; Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen *et al.*, 2007; Lo *et al.*, 2014; Stewart *et al.*, 2006) se han reportado resultados disimiles a los obtenidos en esta investigación. En algunas de ellas se empleó el paradigma *n-back* en modalidad auditiva (Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen *et al.*, 2007) y en la mayoría de ellas se utilizaron pruebas de lápiz y papel (Hill, 1989; Lo *et al.*, 2014; Stewart *et al.*, 2006). Por lo que las diferencias entre los resultados pueden deberse, en parte, a los distintos métodos empleados para evaluar la memoria de trabajo verbal. La evaluación de la memoria a través de pruebas que pertenecen a baterías neuropsicológicas podría ser imprecisa porque tienen por objetivo primario una medición clínica, y no se enfocan únicamente en la evaluación del proceso de memoria de trabajo. Además, no cuentan con un control en milisegundos de los tiempos de exposición de los estímulos ni de mediciones de los tiempos de reacción, datos temporales indispensables para el estudio del proceso de memoria.

Por otra parte, el hecho de que no se hayan encontrado diferencias entre los grupos en la presente investigación, puede deberse a que los participantes de ambos grupos tuvieron un alto desempeño en los dos niveles de complejidad. Lo que corresponde a lo esperado para su rango de edad (Cansino *et al.*, 2013), en el que se la ejecución en tareas de memoria de trabajo se encuentra en el nivel de funcionamiento más eficiente de todo el ciclo de vida (Edward y Jonides, 1997; Owen *et al.*, 2005). El desarrollo total de la corteza prefrontal en este rango de edad conlleva una maduración de los procesos de memoria de trabajo (García-Molina *et al.*, 2009). Además, se trata de un periodo previo al inicio de la disminución de este tipo de memoria debido al envejecimiento normal (Cansino *et al.*, 2013; Chiappe *et al.*, 2000; Siegel, 1994). Esto podría explicar el alto desempeño en la tarea por parte de ambos grupos, incluso en la versión de alta complejidad que requiere de procesos de almacenamiento, actualización e inhibición temporal de la letra inmediata anterior para hacer la comparación con la letra presentada dos ensayos atrás. Adicionalmente, en el nivel de alta complejidad aumenta la demanda de la capacidad de almacenamiento y el tiempo entre los ensayos que deben compararse, lo que incrementa la posibilidad de que la información se pierda. Por último, debido a que se trata de memoria de trabajo verbal, la repetición subvocal favorece el almacenamiento (Hernández-Ramos y Cansino, 2011), lo que seguramente propició la eficiente ejecución de la tarea por parte de los participantes de ambos grupos.

Otro objetivo del presente estudio fue determinar si el número de cigarrillos consumidos por día se relacionaba con la memoria de trabajo verbal, relación que no se encontró. Esto se contrapone a investigaciones (Fried *et al.*, 2006; Hill *et al.*, 2003; Richards *et al.*, 2003; Stewart *et al.*, 2006) que han reportado una relación entre la cantidad de cigarrillos

consumidos por día y el desempeño en tareas de memoria de trabajo. Aunque cabe mencionar que en estos estudios la memoria de trabajo se evaluó a través de pruebas de lápiz y papel que forman parte del *working memory index* (Índice de memoria de trabajo).

Un tema que vale la pena abordar es el del control de la variable cantidad de cigarros consumidos por día, ya que existen variaciones en el número de cigarros consumidos por día en un mismo participante. Al no existir un consenso sobre cómo registrar la cantidad de cigarros consumidos, se produce un amplio rango de variabilidad que dificulta el análisis de esta variable. Esto podría explicar los resultados diferentes entre los estudios. Por otro lado, en ninguna de estas investigaciones (Fried *et al.*, 2006; Hill *et al.*, 2003; Richards *et al.*, 2003; Stewart *et al.*, 2006) se evaluó en particular a la memoria de trabajo verbal sino a la memoria de trabajo en general.

Tampoco se observó en el presente estudio una relación entre el tiempo de consumo de nicotina y el desempeño en las tareas de memoria de trabajo verbal. Sin embargo, Fried *et al.* (2006) observaron que los participantes que reportaron un mayor tiempo de consumo se desempeñaron más pobremente en las tareas de retención de dígitos, secuencia de letras-números y aritmética (tareas que componen el índice de memoria de trabajo). Como se mencionó, los procedimientos de evaluación de la memoria de trabajo podrían explicar las diferencias en los resultados entre ambas investigaciones.

La edad de inicio del consumo de nicotina tampoco se relacionó con el desempeño en las tareas de memoria de trabajo verbal. Resultado que difiere de los de otros estudios (Fried *et al.*, 2006; Jacobsen *et al.*, 2005) en los que se observó un menor desempeño en las tareas empleadas, conforme menor era la edad en la que iniciaron los participantes el consumo de nicotina de manera regular. Es importante señalar que la media de edad de

inicio de consumo reportada en estas investigaciones es menor que la media de edad reportada por nuestra muestra. En el estudio de Fried *et al.* (2006) reportaron una media de edad de inicio de 14.1 años (Desviación estándar [DE]: 1.3) y de 15.1 años (1.5) en los dos grupos que utilizaron, y Jacobsen *et al.*, (2005) reportaron una media de 13.1 años (1.8); mientras que en el presente estudio la media de edad de inicio fue de 16.8 años (3.0). Este es un dato importante debido a que las edades reportadas por Fried *et al.* (2006) y Jacobsen *et al.* (2005) corresponden a etapas críticas en las que las conexiones neuronales se estabilizan por medio de procesos de plasticidad sináptica (García-Molina *et al.*, 2009). Diferencias de apenas meses en la edad de inicio de consumo podría repercutir en el grado de adaptación cerebral a la nicotina, lo que puede modificar la cantidad de consumo cotidiano (García-Molina *et al.*, 2009).

La edad de los participantes en el momento en que se hacen las evaluaciones parece ser una variable importante para determinar los efectos del consumo de nicotina mediante el cigarro sobre los procesos cognitivos como la memoria de trabajo verbal. En investigaciones (Fried *et al.*, 2006; Greenstein y Kassel, 2006; Jacobsen *et al.*, 2005; Jacobsen *et al.*, 2007; Mendrek *et al.*, 2006) con personas de menos de 40 años de edad los resultados no son consistentes; mientras que en aquellas con personas mayores de 40 años de edad se ha observado generalmente un menor desempeño en el grupo de los consumidores de nicotina en comparación con los no consumidores en tareas de memoria de trabajo (Hill, 1989; Lo *et al.*, 2014; Stewart *et al.*, 2006) o de procesos cognitivos globales (MMSE) (Fischer *et al.*, 2006; Haudong *et al.*, 2003; Lo *et al.*, 2014; Ott *et al.*, 2004; Stewart *et al.*, 2006; Sudharkodhy *et al.*, 2015). Una posible explicación de los efectos variables de la nicotina sobre los procesos cognitivos en adultos jóvenes puede

deberse al fenómeno de *Tachyphylaxis* o tolerancia aguda que puede desarrollarse en el consumidor en tan solo minutos y durar varias horas. Esto puede provocar que la respuesta neuronal inicial se enmascare temporalmente (Kutlu y Gould, 2015; Levin, Hall y Rezvani, 2015).

6. Conclusión

El presente estudio aporta evidencia de que el consumo de nicotina en adultos jóvenes, de la muestra estudiada, incrementa la velocidad de procesamiento de la información verbal en la memoria de trabajo. Probablemente esto se deba a que los procesos de atención que coordina el ejecutivo central se ven influidos por el consumo de nicotina, ya que ésta ejerce un efecto sobre numerosos neurotransmisores en el sistema nervioso, algunos de ellos asociados al mantenimiento de un estado apropiado para procesar la información eficientemente. Este efecto estimulante de la nicotina podría coadyuvar a mantener y consolidar la conducta de consumo de nicotina en los adultos jóvenes.

Sin embargo, el consumo de nicotina a través del cigarro no tuvo efecto alguno sobre la exactitud en la que los participantes respondieron a la tarea de memoria de trabajo, ya que su desempeño no difirió del de los participantes no consumidores. Tampoco el número de cigarros consumidos por día, el tiempo de consumo y la edad de inicio de consumo se asociaron con el desempeño en las tareas de memoria de trabajo o con los tiempos de reacción en estas tareas.

7. Limitaciones y sugerencias

Un estudio más amplio, por ejemplo un estudio longitudinal, que logre recabar amplios rangos de edad y evaluaciones repetidas, permitiría una evaluación más profunda de las diferencias entre los consumidores y no consumidores en la memoria de trabajo verbal y en otros procesos cognitivos.

8. Referencias

- Adan, A. (1998). Psicobiología de la dependencia al tabaco. *Psicología conductual*, 6(1), 137-156.
- Altarriba, J., & Kazanas, S. (2014). Survival processing attention, and interference. En B. L. Schwartz, M. L. Howe, M. P. Toglia, & H. Otgaar (Eds.), *What is adaptive about adaptive memory?* (págs. 123-125). New York: Oxford University Press.
- Aniszewski, T. (1994). The biological basis of quinolizidine alkaloids. *Science of Legumes*, 1, 1-24.
- Aniszewski, T. (2007). Definition, Typology and Occurrence of Alkaloids. En T. Aniszewski, *Alkaloids-Secrets of life* (págs. 1-61). Amsterdam: Elsevier.
- Anstey, K., Sanden, C., Salim, A., & O’Kearney, R. (2007). Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367–378.
- Aston-Jones, G., & Bloom, F. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in sleep-waking cycle. *J Neurosci*, 1, 879-896.
- Aston-Jones, G., Chiang, C., & Alexinsky, T. (1991). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res*, 88, 501-520.

- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Stanford california*, 92-103.
- Baddeley, A. (1981). The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*, 10, 17-23.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford UK: Clarendon press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The quarterly journal of experimental psychology*, 49A (1), 5-28.
- Baddeley, A. (1999). *Memoria humana: teoría y práctica*. Madrid: McGraw-Hill.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive of neurosciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1-29.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory: The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. *Academic press*, 8, 47-89.
- Bain, J. N., Prendergast, M. A., Terry, A. V., Arneric, S. P., Smith, M. A., & Buccafusco, J. J. (2003). Enhanced attention in rhesus monkeys as a common factor for the cognitive effects of drugs with abuse potential. *Psychopharmacology*, 169, 150-160.

- Balfour, D., Benwell, M., Birrell, C., Kelly, R., & AlAloul, M. (1998). Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *59*(4), 1021-30.
- Beck, A., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaug, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 53-63.
- Behrendt, S., Kliegel, M., Kräplin, A., & Bühringer, G. (2015). Performance of Smokers with DSM-5 Tobacco Use Disorder in Time-Based Complex Prospective Memory. *Journal of Psychoactive Drugs*, *47*(3), 203-212.
- Blondel, A., Simon, H., Sanger, D., & Moser, P. (1999). The effect of repeated nicotine administration on the performance of drug-naive rats in a five-choice serial reaction time task. *Behavioural Pharmacology*, *10*(6-7), 665-673.
- Bobes, J., Casas, M., & Gutiérrez, M. (2003). *Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias*. Barcelona: Psiquiatría Editores.
- Brick, J., & Erickson, C. (2013). Nicotine of what value? En J. Brick, & C. Erickson, *Drugs, the brain, and behavior* (págs. 95-101). New York: Routledge.
- Brody, A., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. A., 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. *Biol Psychiatry*, *55*(1), 77-84.
- Brody, A., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. A., 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.

- Bull, R., & Scerif, G. (2001). Executive functioning as a predictor of children's mathematics ability: Inhibition, task switching, and working memory. *Developmental Neuropsychology, 19*(3), 273-293.
- Buller, I. P. (2010). Evaluación neuropsicológica efectiva de la función ejecutiva. *Cuad. Neuropsicol, 4*(1), 63-86.
- Bunce, D., Hays, K., & Pring, L. (2004). Smoking Attenuates Regular Aerobic Exercise Benefits to Episodic Free Recall Immediately Following Strenuous Physical Activity. *Applied Cognitive Psychology, 18*, 223-231.
- Cain, K., Oakhill, J., & Bryant, P. (2004). Children's reading comprehension ability: Concurrent prediction by working memory, verbal ability, and component skills. *Journal of Educational Psychology, 96*(1), 31-42.
- Cansino, S., Hernández-Ramos, E., Estrada-Manilla, C., Torres-Trejo, F., Martínez-Galindo, J. G., Ayala-Hernández, M.,...Rodríguez-Ortiz, M. D. (2013). The decline of verbal and visuospatial working memory across the adult life span. *AGE, 35*(6), 2283-2302.
- Carrillo, F. (2001). Educación antitabaco y adolescentes. *Educación antitabaco y adolescentes*. Universidad de la región.
- Chamizo, M. A., & Muñoz J. E. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos adictivos, 7*(3), 137-52.
- Chiappe, P., Hasher, L., & Siegel, L. (2000). Working memory, inhibitory control, and reading disability. *Memory and Cognition, 28*, 8-17.

- Clark, C. R., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1989). Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia*, 27, 131-139.
- Comi, C., Diaz, M., & Calvo, F. (2009). Tabaquismo y género: Diferencias en estrés, ansiedad y depresión. *Interpsiquis*, 1 1-20.
- Cox, S., Stefanova, E., Johnsrude, I., Robbins, T., & Owen, A. (2002). Preference formation and working memory in Parkinson's disease and normal ageing. *Neuropsychologia*, 40, 317-326.
- Craig, J. (1997). *Desarrollo psicologico*. México: Prentice Hall.
- Cullen, M., Compton, D., & Turner, M. (1999). The Effects of Nicotine on Learning and Memory: A Neuropsychological Assessment in Young and Senescent Fischer 344 Rats. *Physiology & Behavior*, 67(3), 421-431.
- Daneman, M., & Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(4), 450-466.
- Dani, J., Ji, D., & Zhou, F. (2001). Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron*, 31(3), 349-352.
- Djoher, N. A., Walter, A., Marie-Francoise, M., Catherine, A., Rougon, G., Le Moal, M., y otros. (2002). Nicotine Self-Administration Impairs Hippocampal Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3656-3662.

- Durazzo, T., Meyerhoff, D., & Nixon, S. (2013). Interactive effects of chronic cigarette smoking and age on hippocampal volumes. *Drug and Alcohol Dependence*, *133*, 704-711.
- Engle, R., Tuholski, S., Laughlin, J., & Conway, A. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable model approach. *Journal of Experimental Psychology*, *128*, 309-331.
- Ericsson, K. A., & Kintsch, W. (1995). Long-term working memory. *Psychol. Rev.*, *102*(2), 211-245.
- Ernst, M., Heishman, S., & Spurgeon, L. (2001a). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*, 313-319.
- Ernst, M., Matochilk, J. A., Heisman, S. J., Van Horn, J. D., Jons, P. H., Henningfield, j. E., & London, E. D. (2001b). Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *PNAS*, *98*(8), 4728-4733.
- Esposito, G., Kirkby, B., Van Horn, J., Elimore, T., & Berman, K. (1999). Contextdependent neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation.,*Brain*, *122*, 963-979.
- Etchepareborda, M. C., & Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev. Neurol*, *40*, 79-83.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S., & Quenzer, L. (1996). Acetylcholine. En R. S. Feldman, J. S. Meyer, & L. Quenzer, *Principles of neurophycho pharmacology* (págs. 269-276). Sinoverassociates inc publishers.

- Fernández, J., & Bermúdez, F. (2001). Clasificación de la memoria. En F. Bermúdez, & R. A. Prado (Eds.), *Memoria, donde reside y como se forma* (págs. 11-19). México: Trillas.
- Fischer, P., Zehetmayer, S., Bauer, K., Huber, K., Jungwirth, S., & Tragl, k. (2006). Relation between vascular risk factors and cognition at age 75. *Acta Neurologica Scandinavica*, *144*(2), 84-90.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). "Mini mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Foulds, J., Stapleton, J., Swettenham, J., Bell, N., McSorley, K., & Russell, M. (1996). Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology*, *127*, 31-38.
- Fried, P., Watkinson, B., & Gray, R. (2006). Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults; A comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol*, *20* 517-525.
- Froeliger, B., Gilbert , D., & McClernon, F. (2009). The effects of nicotine on novelty detection and memory for emotional, semantic, and perceptual oddballs in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, *205*(4), 33-625.
- Galanis, D. J., Petrovitch, H., Launer, L. J., Harris, T. B., Foley, D. J., & White, L. R. (1997). Smoking History in Middle Age and Subsequent Cognitive Performance in Elderly Japanese-American Men. *American Journal of Epidemiology*, *145*(6), 507-515.

- 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. *Eur J Neurosci.*, *24*(6), 50-1744.
- García-Molina, A., Enseñat-Cantalops, A., Tirapu-Ustárruz, J., & Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Rev Neurol*, *48*(8), 435-440.
- Gathercole, S. E., Alloway, T. P., Willis, C., & Adams, A. M. (2006). Working memory in children with reading disabilities. *Journal of Experimental Child Psychology*, *93*(3), 265-281.
- Gentry, M., Hammersley, J., Hale, C., Nuwer, P., & Meliska, C. (2000). Nicotine patches improved mood and response speed in a lexical decision task. *Addictive Behaviors*, *25*(4), 549–557.
- Ghatan, P. H., Ingvar, M., Eriksson, L., Stone-Elander, S., Serrander, M., Ekberg, K., & Wahren, J. (1998). cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, *136*, 179-189.
- Giannakoulas, G., Katramados, A., Melas, N., Diamantopoulos, L., & Chimonas, E. (2003). Acute effects of nicotine withdrawal syndrome in pilots during flight. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *74*(3), 247-251.
- Gilbert, D. G., Sugai, C., Zuo, Y., Rabinovich, N. E., McClernon, F. J., & Froeliger, B. (2007). Brain indices of nicotine's effects on attentional bias to smoking and emotional pictures and to task-relevant targets. *Nicotine Tob Res*, *9*, 351-363.

- Goldstein, A. (2003). Nicotina. En A. Goldstein, *Adicción: de la biología a la política de drogas* (págs. 117-133). Barcelona: Medicine STM.
- González, K., Otero, L., & Castro, A. M. (2016). Comprensión lectora, memoria de trabajo, fluidez y vocabulario en escolares cubanos. *Revista Electrónica "Actualidades Investigativas en Educación"*, 16(1), 1-17.
- Greenstein, J. E., & Kassel, J. D. (2009). The effects of smoking and smoking abstinence on verbal and visuospatial working memory capacity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 17(2), 78-90.
- Grundey, J., Amu, R., Ambrus, G., Batsikadze, G., Paulus, W., & Nitsche, M. (2015). Double dissociation of working memory and attentional processes in smokers and non-smokers with and without nicotine. *Psychopharmacology*, 232, 2491-2501.
- Grünwald, F., Schrock, H., & Kuschinsky, W. (1987). The effect of an acute nicotine infusion on the local cerebral glucose utilization of the awake rat. *Brain Research*, 200, 232-238.
- Hahn, B., Ross, T. J., Yang, Y., Kim, I., Huestis, M. A., & Stein, E. A. (2007). Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *J Neurosci*, 27, 3477-3489.
- Hahn, B., Shoaib, M., & Stolerman, I. P. (2002). Nicotine-induced enhancement of attention in the five-choice serial reaction time task: the influence of task demands. *Psychopharmacology*, 162, 129-137.

- Hale, S., Rose, N. S., Myerson, J., Strube, M., Sommers, M., Tye-Murray, N., & Spehar, B. (2011). The Structure of Working Memory Abilities across the Adult Life Span. *Psychol Aging, 26*(1), 92-110.
- Haudong, J., Jingcheng, L., Yanjiang, W., Meng, Z., & Hongbo, H. (2003). Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. *Age Ageing, 32* (2) 205-210.
- Heishman , S. J., Taylor , R. C., & Henningfield , J. E. (1994). Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharm, 2*, 345-395.
- Hernández-Ramos, E., & Cansino , S. (2011). Envejecimiento y memoria de trabajo: el papel de la complejidad y el tipo de información. *Neurologia, 52*(3), 147-153.
- Hill, R. D. (1989). Residual Effects of Cigarette Smoking on Cognitive Performance in Normal Aging. *Psychology and aging, 4*(A), 251-254.
- Hill, R. D., Nilsson, L-G., Nyberg, L., & Backman, L. (2003). Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age and Ageing, 32*(5), 548-550.
- Holmes, J., & Adams, J. (2006). Working memory and children's mathematical skills: Implications for mathematical development and mathematics curricula. *Educational Psychology, 26*, 339-366.
- Huerta, R. A., & Cruz M. S. (2011). Adicciones y memoria. *El residente, 6* (2), 69-77.
- Jacobsen, L., Krystal, J., Mencl, E., Westerveld, M., Frost, S., & Pugh, K. (2005). Effects of Smoking and Smoking Abstinence on Cognition in Adolescent Tobacco Smokers. *Biological Psychiatry, 66*, 56-66.

- Jacobsen, L., Mencl, E., Constable, R., Westerveld, M., & Pugh, K. (2007). Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. *Psychopharmacology*, *193*, 557-566.
- James, W. (1980). *The principles of psychology*.
- Josiane-Engel, P. M., Santos, F. H., & Gathercole, S. E. (2008). Are Working Memory Measures Free of Socioeconomic Influence. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, *51*, 1580-1587.
- Juan, L., & Garcia, A. (2011). Neuropsicofarmacología contemporánea. En J. Zorrano, J. Meano, & J. González-Menacho, *Sistemas colinérgicos* (págs. 247-271). España: Elsevier.
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del inventario de depresión de Beck para residentes de la ciudad de México. *Salud mental*, *21*(3), 26-31.
- Just, M., & Carpenter, P. (1992). A capacity theory of comprehension. Individual differences in working memory. *Psychological Review*, *99*, 122-149.
- Kandel, E. (2000). *Principles of neural science*. USA: MacGraw Hill.
- Kassel, J. D. (1997). Smoking and attention: a review and reformulation of the stimulus-filter hypothesis. *Clin Psychol Rev*, *17*, 451-478.
- Kassel, J. D., & Shiffman, S. (1997). Attentional mediation of cigarette smoking's effect on anxiety. *Health Psychol*, *16*, 359-368.

- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, 55(4), 352-358.
- Koob, G., Arends, M., & Le Moal, M. (2014). Nicotine. En G. Koob, M. Arends, & M. Le Moal, *Drugs, addiction and the brain* (págs. 221-257). Oxford: AcademicPress.
- Kumari, V., Gray, J. A., Ffytche, D. H., Mitterschiffthaler, M., Das, M., Zachariah, F., . . . Sharma, T. (2003). Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *NeuroImage*, 19, 1002-1013.
- Kuri-Morales, P., Alegre-Díaz, J., Mata-Miranda, M. P., & Hernández-Ávila, M. (2002). Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en México. *Salud Publica Mex*, 44(1), s29-s33.
- Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2015). Nicotinic receptor, memory, and hippocampus. En D. J. Balfour, & M. R. Munafó, *The Neurobiology and genetics of nicotine and tobacco* (págs. 137-165). Suiza: Springer.
- Launer, L., Andersen, K., Dewey, M., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L., . . . Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 78-84.
- Lawrence, N. S., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2002). Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*, 36, 539-548.
- Lecacheux, M., Karila, L., Aubin, H., Dupont, P., Benyamina, A., Maman, J., . . . Reynaud, M. (2009). Modificaciones cognitivas asociadas con el consumo de tabaco. *Presse Med.*, 41-52.

- Levin, E. D., Hall, B. J., & Rezvani, A. H. (2015). Heterogeneity across brain regions and neurotransmitter interactions with nicotinic effects on memory function. En D. J. Balfour, & M. R. Munafó, *The neurobiology and genetics of nicotine and tobacco* (págs. 87-103). Suiza : Springer.
- Levin, E. D., Briggs, S. J., Christopher, N. C., & Rose, J. E. (1993). Chronic nicotinic stimulation and blockade effects on working memory. *Behav Pharmacol.*, 4(2), 179-182.
- Levin, E. D., Christopher, C., Weaver, T., Moore, J., & Brucato, F. (1999). Ventral hippocampal ibotenic acid lesions block chronic nicotine-induced spatial working memory improvement in rats. *Brain Res Cogn Brain*, 7(3), 405-10.
- Levin, E., & Torry, D. (1996). Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology*, 123, 88-97.
- Levin, E., Kim, P., & Maray, R. (1996). Chronic nicotine working and reference memory effects in the 16-arm radial maze: interactions with D1 agonist and antagonist drugs. *Psychopharmacology*, 127, 25-30.
- Lo, A., Woodmanb, R., Pachanaa, N., Byrne, G., & Sachdev, P. (2014). Associations Between Lifestyle and Cognitive Function Over Time in Women Aged 40–79 Years. *Journal of Alzheimer's Disease*, 39, 371-383.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Dia, J. L., de la Camara, C., Ventura, T., y otros. (1999). Revalidation and standardization of the cognition mini exam in the general geriatric population. *Med Clin*, 112(20), 767-774.

- López, M., & Pereira, M. (2002). Valoraciones educativas sobre el tabaco y la publicidad: la necesaria intervención pedagógica. *Revista Galega do Ensino*(35), 149-176.
- Marks, M., Stitzel, J., Romm, E., Wehner, J., & Collins, A. (1986). Nicotinic binding sites in rat and mouse brain: comparison of acetylcholine, nicotine, and alpha-bungarotoxin. *Molecular Pharmacology*, 30(5), 427-436.
- Marrocco, R. T., & Witte, E. A. (1993). Systemic nicotine from cigarette smoking modifies covert orienting in human subjects. *Neurosci Abstrac*, 19, 561.
- Martin, A., Rodriguez, I., Rubio, C., Revert, C., & Hardisson, A. (2004). Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de Toxicología*, 21(2-3), 64-71.
- Marzilli, T. S., & Hutcherson, A. B. (2002). Nicotine deprivation effects on the dissociated components of simple reaction time. *Perceptual and Motor Skills*, 94, 985-995.
- Marzilli, T. S., & Shea, J. B. (2000). Effects of smoking abstinence on movement regulation. *Perceptual and Motor Skills*, 90, 624-630.
- Mayor, L. (2010). Estrategias meta cognitivas en la intervención del tabaquismo. (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España.
- McClernon, F., Froeliger, B., Rose, J., Kozink, R., Addicott, M., Sweitzer, M., . . . Van Wert, D. (2015). The effects of nicotine and non-nicotine smoking factors on working memory and associated brain function. *Addiction Biology*, Abril, 1-8.
- McKenzie, B., Bull, R., & Gray, C. (2003). The effects of phonological and visualspatial. *Educational and Child*, 20, 93-108.

- Medrano, J. (2009). Agonistas y antagonistas de receptores colinérgicos nicotínicos. En M. Salazar, C. Peralta, & F. Pastor (Eds.), *Tratado de psicofarmacología; Bases y aplicación clínica* (págs. 723-725). México: Panamericana.
- Mendrek, A., Monterosso, J., Simon, S., Jarvik, M., & Brody, A. (2006). Working memory in cigarette smokers: Comparison to non-smokers and effects of abstinence. *Addict. Behav.* 31 (5), 833-844.
- Michel, G., & Bättig, K. (1988). Separate and joint effects of cigarette smoking and alcohol consumption on mental performance and physiological functions. *Activity Nervous Superior*, 30, 107-109.
- Micó, J. A., Brea, M. R., Vinarde, A., Corrales, M. O., & Álvaro, O. (2000). Neurobiología de la adicción a la nicotina. *Prevención del tabaquismo*, 2(2), 101-105.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 167–202.
- Muller, F. (2006). Cesación tabáquica: tiempo de intervenir. En F. Muller, *Nicotina* (págs. 8-15). Buenos Aires: Polemos.
- Nastoyashchaya, E., & López, L. (2015). Diferencias entre hombres y mujeres jóvenes en memoria de trabajo. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatria y Neurociencias*, 15(2), 35-51.
- Newhouse, P. A., Potter, A., & Singh, A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol*, 4, 36-46.

- Nooyens, A. C., van Gelder, B. M., & Verschuren, M. W. (2008). Smoking and Cognitive Decline Among Middle-Aged Men and Women: The Doetinchem Cohort Study. *American Journal of Public Health, 98*(12), 2244-2250.
- Nyberg, L., Forkstam, C., Petersson, K., Cabeza, R., & Ingvar, M. (2002). Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Cognitive Brain Research, 13*, 281-292.
- Ohno, M., Yamamoto, T., & Watanabe, S. (1993). Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem, 89*-93.
- Oncken, C., & George, T. (2014). Tobacco. En H. Kranzler, A. Domenic, & L. Zindel (Eds.), *Clinical manual of addiction psychopharmacology* (págs. 71-75). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Ott, A., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Brayne, C., Copeland, J., . . . Launer, L. J. (2004). Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology, 62*, 920-924.
- Ott, A., Slooter, A., Hofman, F., & Witteman, J. (1998). Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: The Rotterdam Study. *Lancet, 351* 1840-1843.
- Owen, A., McMillan, K., Laird, A., & Bullmore, E. (2005). N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional. *Human Brain Mapping, 25*, 25-46.

- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging, 17*, 299–320.
- Park, S., Knopick, C., McGurk, S., & Meltzer, H. Y. (2000). Nicotine Impairs Spatial Working Memory while Leaving Spatial Attention Intact. *Neuropsychopharmacology, 22*(2), 201-209.
- 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.
- Pereira, T. (2008). Neurobiología de la adicción. *Revista Psiquiátrica Uruguaya, 73*(1), 9-24.
- Pérez T, A. (1995). Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina. Archivos de Bronco neumología, 31(3), 101-108.
- Petersen , S. E., & Posner, M. L. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu. Rev. Neurosci., 35*, 73-89.
- Phillips, J., McAlonan, K., Robb, W., & Brown, V. (2000). Cholinergic neurotransmission influences covert orientation of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology, 150*, 112–116.
- Piccitto, M. R., Caldarone, B. J., King, S. L., & Zachariou, V. (2000). Nicotinic receptor in the brain. Links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology, 22*(5), 451-465.

- Pineda, J., Herrera, C., Kang, C., & Sandler, A. (1998). Effects of cigarette smoking and 12-h abstinence on working memory during a serial-probe recognition task. *Psychopharmacology*, 311-321.
- Poltavski, D. V., & Petros, T. (2006). Effects of transdermal nicotine on attention in adult non-smokers with and without attentional deficits. *Physiol. Behav.*, 87, 614-624.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci*, 13, 25-42.
- Ramos, R., & Ávila, L. (2008). Fisiopatología del tabaquismo y beneficios de su abandono. *16 de abril*.
- Redolat R., Carrasco C., & Simón V. M. (1994). Efectos cognitivos de la nicotina y el tabaco en sujetos humanos. *Psicothema*, 6(1), 5-20.
- Reitz, C., Luchsinger, J., Tang, M., & Mayeux, R. (2005). Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology*, 65, 870-875.
- Richards, M., Jarvis, M., Thompson, N., & Wadsworth, M. (2003). Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: Evidence from a prospective. *American Journal of Public Health*, 93(6), 994-998.
- Robbins, T. W., Everitt, B. J., Marston, H. M., Wilkinson, J., Jones, G. H., & Page, K. J. (1989). Comparative effects of ibotenic acid- and quisqualic acid-induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat: further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes. *Behav Brain Res*, 40, 221-240.

- Rose, J. E., Behm, F. M., Westman, E. C., Mathew, R. J., London, E. D., Hawk, T. C., . . . Coleman, R. E. (2003). PET Studies of the Influences of Nicotine on Neural Systems in Cigarette Smokers. *Am J Psychiatry*, *160*(2), 323–333.
- Sabia, S., Elbaz, A., Dugravot, A., Head, J., Shipley, M., Hagger-Johnson, G., . . . Singh-Manoux, A. (2012). Impact of Smoking on Cognitive Decline in Early Old Age. *Archives of General Psychiatry*, *60*(6), 627-635.
- Sherwood, N., Kerr, J. S., & Hindmarch, L. (1992). Psychomotor performance in smokers following single and repeated doses of nicotine gum. *Psychopharmacology*(108), 432-436.
- Siegel, L. (1994). Working memory and reading: A life-span perspective. *International journal of behavioral development*, *17*(1), 109-124.
- Smith, E., Jonides, J., Koeppe, R., Awh, E., Schumacher, E., & Minoshima, S. (1995). Spatial versus object working memory: PET investigations. *Journal of cognitive neuroscience*, *7*(3), 337-356.
- Soto, M. E., & Torres, J. E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarinico y nicotínico. *Revista Mexicana de Neuociencia*, *6*(4), 315-326.
- Starr, J. M., Deary, I. J., Fox, H. C., & Whalley, L. J. (2007). Smoking and cognitive change from age 11 to 66 years: A confirmatory investigation. *Addictive Behaviors*, *32*, 63-68.
- Stewart, M., Deary, I., Fowkes, F., & Price, J. (2006). Relationship between lifetime smoking, smoking status at older age and human cognitive function. *Neuroepidemiology*, *26*, 83-92.

- Sudharkodhy, S., Reddy, M., Sneha, R., & Kutty, K. (2015). Effect of Tobacco on Cognitive Function in Elderly People –A Pilot Study. *Journal of Clinical and Biomedical Sciences*, 5(1), 17-20.
- Sutherland, M. T., Ross, T. J., Shakleya, D. M., Huestis, M. A., & Stein, E. A. (2011). Chronic smoking, but not acute nicotine administration, modulates neural correlates of working memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 213(1), 29-42.
- Swan, N. (1998). Like other drugs of abuse, nicotine disrupts the brain's pleasure circuit. *National Institute in Drug Abuse (NIDA) notes*, 13(3), 8-12.
- Sweet, L., Mulligan, R., Finnerty, C., Jerskey, B., David, S., Cohen, R., & Niaura, R. (2010). Effects of nicotine withdrawal on verbal working memory and associated brain response. *Elsevier*, 183, 69-74.
- Tapia-Conyer, R., Kuri-Morales, P., & Hoy-Gutiérrez, M. J. (2001). Panorama epidemiológico del tabaquismo en México. *Salud Publica Mex*, 43, 478-484.
- Téllez, A. (2002). La memoria. En A. Téllez, H. Téllez, M. Mendoza, E. Butcher, C. Pacheco, & H. Tirado (Eds.), *Atención, aprendizaje y memoria. Aspectos psicobiologicos*(págs. 105-111). México: Trillas.
- Thiel, C. M., & Fink, G. R. (2008). Effects of the cholinergic agonist nicotine on reorienting of visual spatial attention and top-down attentional control. *neuroscience*, 152(2), 90-381.
- Tsiora, S., Potter, D. D., Kyle, J. S., & Maxwell, A. M. (2013). The Effect of Withdrawal and Intake of Nicotine on Smokers' Ability to Ignore Distractors in a Number Parity Decision Task. *Psychiatry Journal*, 1-7.

- Tyas, S., White, L., Petrovitch, H., Webster, R., Foley, D., Heimovitz, H., & Launer, L. (2003). Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology Aging, 24*(4), 589-96.
- Uriarte, V. (2005). Drogas de abuso. En V. Uriarte, *Psicofarmacología* (págs. 456-462). México: Trillas.
- Velasco, A., & Álvarez, J. (1988). Bases neurológicas. En A. Velasco, & J. Álvarez, *Compendio de Psiconeurofarmacología* (págs. 1-13). Madrid: Diaz de Santos, S.A.
- Warburton, D. M., & Rusted, J. M. (1993). Cholinergic control of cognitive resources. *Neuropsychobiology, 28*, 43-46.
- Warburton, D. (1990). Psychopharmacological aspects of nicotine. En S. Wonnacott, *Nicotine psychopharmacology* (págs. 77-111). Oxford: Oxford University Press.
- Ward, N. M., & Brown, V. J. (1996). Covert orienting of attention in the rat and the role of striatal dopamine. *J Neurosci, 16*, 3082-3088.
- Warner, S., & Willis, S. (1978). A stage theory model of adult cognitive development revisited. En R. Rubinstein, M. Moss, & M. Kleban, *The many dimensions of aging* (págs. 171-193). Springer Publishing Company.
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (1981). *Manual Wais español*. México D.F.: El manual moderno.

- Witte, E. A., Lickey, M. E., & Marrocco, R. T. (1992). Pharmacological depletion of catecholamines modifies covert orienting in rhesus monkey. *Neurosci Abstr*, *18*, 537.
- Witte, E., Davidson, M., & Marrocco, R. (1997). Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology*, *132*, 324–334.
- World Health Organization. (2005). Psicofarmacología de la Dependencia de las Diferentes de Drogas. En WorldHealthOrganization, *Neurociencia del Consumo y dependencia de sustancias psicoactivas* (págs. 68-125). Washington: Organización Panamericana de la salud.
- Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M. S., Monterosso, J., Simon, S., Brody, A. L., . . . London, E. D. (2006). Effects of acute smoking on brain activity vary with abstinence in smokers performing the N-Back Task: A preliminary study. *Psychiatry Res.*, *148*(2-3), 9-103.
- Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M., & Monterosso, J. (2005). Brain activity in cigarette smokers performing a working memory task: effect of smoking abstinence. *Biological Psychiatry journal*, *58* (2) 143-150.
- Zinser, J. (2010). Historia y evaluación del tabaquismo. En M. Medina-Mora, *Tabaquismo en México* (págs. 13-35). México: El colegio nacional.
- Zowicz, M. (1988). Psicofármacos estimulantes. En M. Zowicz, *Psicofarmacología* (págs. 357-361). México: Paidós.

Zubieta, J. K., Heitzeg , M. M., Xu, Y., Koeppe, R. A., Ni, L., Guthrie, S., & Domino, E. F. (2005). Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *Am J Psychiatry*(162), 567-577.