



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN DE UNA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA PARA  
TABAQUISMO: FUNCIÓN EJECUTIVA Y PROBLEMAS  
CONDUCTUALES FRONTALES**

---

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico  
Universidad de Granada

**Programa de Doctorado en Psicología (B13.56.1 – RD 99/2011)**

**Doctoranda: Raquel Martín Ríos**

**Directora: Dra. Francisca López-Torrecillas**

**Editor:** Universidad de Granada. Tesis Doctorales

**Autor:** Raquel Martín Ríos

**ISBN:** 978-84-1117-050-5

**URI:** <http://hdl.handle.net/10481/70701>



## **Agradecimientos**

Gracias a mi tutora y directora de Tesis Doctoral, la Dra. Francisca López Torrecillas, por darme la oportunidad de trabajar y aprender a su lado, por su implicación, supervisión, profesionalidad y acogida desde el primer día.

También quisiera agradecer el apoyo del personal del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad de Granada, así como a los participantes voluntarios de este estudio que han hecho posible esta investigación.

A los pacientes de la Asociación de Daño Cerebral Adquirido de Alicante por despertar en mí el interés por las Funciones Ejecutivas.

Y a todos mis familiares, en especial a mis padres por regalarme una educación, por su apoyo incondicional y por haber sido un ejemplo a seguir.



## ÍNDICE

---

<b>Presentación</b>	<b>10</b>
<b>I. MARCO TEÓRICO</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO 1. NEUROPSICOLOGÍA DEL TABAQUISMO</b>	<b>15</b>
1. TABAQUISMO	16
2. MODELOS DE DEPENDENCIA DE LA NICOTINA	20
3. BASES NEUROANATÓMICAS DE LA DEPENDENCIA NICOTÍNICA.	25
4. ALTERACIONES ASOCIADAS AL CONSUMO DE NICOTINA.	33
4.1 Efectos beneficiosos vinculados a la acción de la nicotina	33
4.2 Efectos adversos adscritos al consumo crónico de nicotina.	36
4.2.1 Deterioro neuropsicológico en tabaquismo.	37
4.2.2. Funcionalidad cerebral.	40
4.2.3. Morfología cerebral.	43
<b>CAPÍTULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS Y TABAQUISMO</b>	<b>46</b>
1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS INTRODUCTORIOS.	47
2. MODELO TRIFACTORIAL DE MIYAKE.	52
3. ALTERACIONES EJECUTIVAS ASOCIADAS AL TABAQUISMO.	55
3.1 Inhibición.	56
3.2 Actualización o Memoria de Trabajo.	62
3.3 Cambio o Flexibilidad Cognitiva	67
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE TESIS</b>	<b>72</b>
1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO PRINCIPAL	73
2. OBJETIVO GENERAL	76
2.1 Objetivos específicos e hipótesis	77
<b>III. MEMORIA DE TRABAJOS</b>	<b>79</b>
<b>ESTUDIO 1. IMPACTO DE LAS ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS EN TABAQUISMO.</b>	<b>80</b>
1. FUNDAMENTACIÓN	81
1.2. Hipótesis específicas.	81
2. MÉTODO	81
2.2. Instrumentos	82
2.3 Procedimiento	84
2.4 Análisis estadísticos	85
3. RESULTADOS	85
<b>ESTUDIO 2. VALOR PREDICTIVO DE MEDIDAS EJECUTIVAS SOBRE EL MANTENIMIENTO DEL CONSUMO DE TABACO EN FUMADORES.</b>	<b>90</b>
1. FUNDAMENTACIÓN	91
1. 2. Hipótesis específicas	91
2. MÉTODO	91
2.2. Instrumentos	92
2.3 Procedimiento	96
2.4 Análisis estadísticos	96

3. RESULTADOS	97
<b>ESTUDIO 3. POTENCIALES INDICADORES PRONÓSTICOS DE RECAÍDA EN TABAQUISMO.</b>	<b>104</b>
1. FUNDAMENTACIÓN	105
1.2. Hipótesis específicas	105
2. MÉTODO	105
2.2. Instrumentos	106
2.3 Procedimiento	111
2.4 Análisis estadísticos	112
3. RESULTADOS	113
<b>ESTUDIO 4. DESARROLLO DE UNA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN FUMADORES.</b>	<b>119</b>
1. FUNDAMENTACIÓN	120
1.2. Hipótesis específicas	121
2. MÉTODO	121
2.1 Participantes	121
2.2. Instrumentos	122
2.3 Procedimiento	125
2.4 Análisis estadísticos	126
3. RESULTADOS	127
<b>IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>133</b>
<b>CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>134</b>
1. DISCUSIÓN GENERAL	135
1.1 Implicaciones teóricas.	148
1.2 Implicaciones clínicas	151
2. CONCLUSIONES	153
3. PERSPECTIVAS FUTURAS	155
Referencias	<b>157</b>

---





## **Presentación**

El tabaquismo constituye una de las sustanciales causas que conducen al desarrollo de enfermedades y mortalidad en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019). La elevada adictividad de la nicotina a consecuencia de la rápida estimulación del sistema de recompensa, así como su accesibilidad debida a su legalidad y comercialización constituyen principios potenciales que conducen a la dependencia. El eminente coste humano y económico del tabaco en la salud pública promueve el estudio de factores biológicos y ambientales que favorecen la propensión a la dependencia y, al mismo tiempo, acrecienta la necesidad de esclarecer el conocimiento sobre las repercusiones de esta sustancia (Lydon et al., 2014).

Uno de los focos de interés dentro de la investigación del tabaquismo es su repercusión en la salud neuropsicológica ya que la nicotina se une a los receptores presinápticos de la acetilcolina (ACh) y facilita la liberación de diversos neurotransmisores implicados en procesos de cognición (McCorkindale et al., 2016; Valentine & Sofuoglu, 2018). A pesar de que parte de la literatura científica alude al “papel neuroprotector” de la nicotina sobre ciertos aspectos cognoscentes al demostrar atenuar déficits atencionales y cognitivos asociados a la esquizofrenia, alzhéimer, párkinson y Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Gandelman et al., 2018; Heishman et al., 2010; Newhouse et al., 2012), una línea de investigación promisoría subraya la coexistencia de cambios funcionales y estructurales en el cerebro de los fumadores. Dicho cuerpo empírico incide en el papel que juegan los déficits de la función ejecutiva (FE) en el consumo del tabaco (Durazzo et al., 2010; Gustavson et al., 2017). Concretamente, FE como la “Inhibición” y “Actualización” definidas por Miyake (2000) se han posicionado como potenciales predictores de la dependencia nicotínica (Flaudias et al., 2016). Paralelamente, estudios de resonancia magnética reflejan signos de deficiencias estructurales en los circuitos frontoestriatales de fumadores crónicos (Brody et al., 2004;

Y. Li et al., 2015; Sutherland et al., 2016; Xue et al., 2017; Zlomuzica et al., 2018) así como notables alteraciones en el rendimiento ejecutivo de tareas neuropsicológicas (Caspers et al., 2010; Durazzo et al., 2010; Harvanko et al., 2019; Lyvers et al., 2014). Sin embargo, las limitaciones metodológicas relativas a la evaluación de la función ejecutiva minan considerablemente la validez de criterio de estudios previos e impiden la generalización de los resultados. En este sentido, el recorrido por la literatura científica desprende una definición de función ejecutiva excesivamente generalista reivindicando consensuar definiciones operativas extrapolables a la práctica clínica. Asimismo, hasta donde llega nuestro conocimiento, ninguna investigación ha propuesto la estandarización de medidas neuropsicológicas en población de fumadores, ni se dispone de instrumentos para la evaluación del funcionamiento ejecutivo en tabaquismo.

Por tanto, la presente Tesis Doctoral persigue un doble objetivo. En primer lugar, investigar la capacidad de los componentes ejecutivos para predecir variables clínicas relevantes en el tratamiento de deshabituación tabáquica en fumadores a fin de aportar soporte teórico y empírico a la investigación. En segundo lugar, desarrollar una medida de funcionamiento ejecutivo específica para tabaquismo a partir de una selección de tareas neuropsicologías que valoren las funciones ejecutivas de inhibición, actualización y flexibilidad con la finalidad de solventar dicho vacío metodológico en la evaluación.

Para lograr este objetivo, la tesis consta de dos capítulos teóricos dedicados a revisar la literatura científica relacionada con el consumo de nicotina y los correlatos neurológicos que subyacen al proceso de dependencia (Capítulo 1) y una revisión de los problemas del funcionamiento ejecutivo explorados en tabaquismo (Capítulo 2). Tras la presentación del marco teórico se exponen los objetivos e hipótesis susceptibles de cotejar en esta tesis (Capítulo 3).

En cuanto a la parte empírica de la tesis, se efectuaron cuatro estudios empíricos independientes enfocados a indagar: el impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos en tabaquismo (Estudio 1), el valor predictivo de medidas ejecutivas sobre el mantenimiento del consumo de tabaco en fumadores (Estudio 2) y potenciales indicadores pronósticos de recaída en tabaquismo (Estudio 3). En base a estos resultados, se elaboró el cuarto estudio enfocado a desarrollar una batería neuropsicológica para la evaluación de la función ejecutiva en fumadores (Estudio 4).

Finalmente, se repasan los hallazgos más relevantes en relación a sus implicaciones teóricas y clínicas. Así como una presentación de las conclusiones finales y propuestas para futuras líneas de investigación (Capítulo 4).

## **I. MARCO TEÓRICO**

## **CAPÍTULO 1. NEUROPSICOLOGÍA DEL TABAQUISMO**

## 1. Tabaquismo

El tabaquismo se sitúa entre las principales causas que conducen al desarrollo de enfermedades y de mortalidad, originando más de 8 millones de muertes al año mundiales, de las cuales más de 7 millones se derivan directamente del tabaco y alrededor de 1,2 millones son consecuencia directa de la exposición al humo del tabaco (OMS, 2019). Representa uno de los factores prevenibles más importantes tanto para la morbilidad como para la mortalidad (Tonnesen et al., 2019). En España la tasa de fumadores diarios representa el 25,6% de hombres y el 18,8% de mujeres, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud del 2017 elaborada por el Instituto Nacional de Estadística junto con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (INE, 2017). Mientras que en Europa la incidencia de fumadores diarios se estima en un 19,9% mientras que la tasa de fumadores ocasionales oscila en un 5% según la última Encuesta Europea de entrevista sanitaria (EUROSTAT, 2014).

El humo del tabaco contiene más de 7000 productos químicos de los cuales alrededor de 250 son componentes nocivos para la salud y 69 causan cáncer (OMS, 2019). No obstante, la nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco ya que produce adicción (Otero & Ayesta, 2004). El término “adicción” deriva del vocablo latino *addicere* que se traduce como “condenar” (Carlson et al., 2018) y hace referencia a un trastorno psicoorgánico caracterizado por una necesidad compulsiva de consumo de la sustancia psicoactiva a pesar de los efectos negativos que dicho abuso comporta (Corominas et al., 2007). Entre los criterios diagnósticos comúnmente reflejados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V; APA, 2013) para diagnosticar un trastorno por consumo de tabaco se requiere un consumo persistente, esfuerzos fracasados de abandonar y/o

controlar el consumo así como una necesidad de consumir (APA, 2013). Por lo que la adicción a la nicotina se revela como un fenómeno complejo que responde a una construcción amplia y multidimensional caracterizada por un consumo compulsivo, una pérdida de control sobre el mismo y la aparición de signos de abstinencia al cesar al consumo (Zarrindast & Khakpai, 2019). Por consiguiente, toda conducta adictiva implica una pérdida en la capacidad de control que conduce a experimentar consecuencias adversas asociadas al consumo y/o interferencia con el desempeño diario (Contreras-Rodríguez et al., 2016).

Diversos estudios epidemiológicos (Ambrose & Barua, 2004; Bolego, 2002; Tonnesen et al., 2019; Zhou et al., 2016) respaldan la vinculación del tabaquismo crónico con la incidencia de enfermedad coronaria mortal, alteraciones genéticas del tejido pulmonar, cambios estructurales en el sistema pulmonar, daño oxidativo sistémico y desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Además, las repercusiones del tabaquismo crónico se evidencian tácitamente en la capacidad de respuesta del sistema inmune, lo que comporta que los fumadores representen un colectivo vulnerable a enfermedades infecciosas (Zhou et al., 2016). Recientemente, el consumo de tabaco se ha vinculado con una progresión adversa de la incipiente epidemia de COVID-19 (Vardavas & Nikitara, 2020). Puesto que al explorar los factores de riesgos asociados al pronóstico adverso del COVID-19 se ha reportado que la proporción de pacientes con antecedentes de tabaquismo resultó significativamente mayor en el grupo de progresión de la enfermedad que en el colectivo de estabilización (Liu et al., 2020). No obstante, la cuota de mercado de las industrias tabaqueras parece eternamente imperturbable (Hefler & Gartner, 2020).



En contraposición, pese a las numerosas revisiones relativas al impacto del tabaquismo en el estado de salud físico, persiste la escasez de estudios que aborden los posibles efectos del tabaquismo en la salud neuropsicológica (Durazzo et al., 2010). En este sentido, se desprende la necesidad de indagar las derivaciones cognitivas del consumo crónico de tabaco ya que se han revelado notables alteraciones en las capacidades cognoscitivas (Hu et al., 2018; Kräplin et al., 2019; McClernon et al., 2016; Wagner et al., 2013) así como un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Swan & Lessov-Schlaggar, 2007).

El desarrollo de políticas internacionales de control y prevención del tabaquismo ha sido ampliamente promulgado y extenso, desde campañas específicas a colectivos susceptibles de iniciar el consumo hasta la labor de los algunos profesionales sanitarios ejerciendo de estímulo para el abandono del consumo de sus pacientes (Villalbi et al., 2019). En 2005, entraba en vigor el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT) en respuesta a la globalizada epidemia del tabaquismo (OMS FCTC, 2018). Este tratado ambicionaba diligenciar desde la liberalización del comercio hasta el patrocinio de productos de tabaco a fin de aliviar las inquietudes de la comunidad internacional frente a las demoledoras consecuencias del consumo y la exposición al tabaco. En España, también se adoptaron medidas de importante repercusión social en la lucha contra el tabaquismo a través de la aplicación de la Ley 42/2010 de 30 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, en un intento por fortalecer y consolidar las medidas sanitarias frente al tabaquismo que recogía su antecesora Ley 28/2005, de 26 de diciembre (Becoña et al., 2014). Además, el endurecimiento de las

cargas fiscales que recaen sobre el tabaco supuso el medio más eficaz para reducir el consumo especialmente entre los jóvenes (OMS, 2019).

No obstante, a pesar de los esfuerzos recogidos en las múltiples normativas y campañas anti-tabaco, persiste la alta tasa de recaídas debido, en parte, a que la acción de la nicotina promueve múltiples estímulos condicionados asociados al hábito que dificultan el abandono el consumo (Xue et al., 2017). La implementación combinada de la terapia psicológica junto con la farmacológica, desarrollada en la última década, contribuye a aumentar las tasas de abstinencia (Becoña et al., 2014; Kuehn, 2008; Mills et al., 2009). Concretamente, los enfoques cognitivo-conductuales basados en la estimulación de las funciones cognitivas, la memoria de trabajo y la atención han demostrado ser prometedoras (Valentine & Sofuoglu, 2018). Sin embargo, la prescripción de tratamientos de deshabituación tabáquica continúan desestimándose pese a constituir el recurso preventivo más rentable para la sanidad pública (Tonnesen et al., 2019). Por otro lado, las terapias anti-tabaco disponibles han sido fuertemente criticadas debido a su eficacia limitada y a su éxito inconsistente (Schuit et al., 2017) debido a que la respuesta a la intervención terapéutica no es homogénea entre los fumadores (Villalbi et al., 2019). En este sentido, es importante identificar las diferencias en los factores que motivan el uso de la nicotina en las distintas poblaciones a fin de desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces (O'Dell & Torres, 2014). El elevado coste personal y económico del tabaco en la salud pública acrecienta la necesidad de esclarecer el conocimiento sobre las repercusiones del tabaco, al tiempo que promueve el estudio de los factores biológicos e idiosincráticos que alientan la iniciación del hábito (Lydon et al., 2014). Puesto que la identificación de factores asociados a un patrón de consumo de tabaco permitiría impulsar

una aproximación operativa al tabaquismo subrayando condiciones causales y dinámicas susceptibles de intervención frente a entidades hieráticas únicamente descriptivas.

## **2. Modelos de dependencia de la nicotina**

La naturaleza multifactorial de la dependencia emerge de la capacidad de determinados elementos contextuales para entablar la búsqueda de droga facilitando el crecimiento del hábito adictivo (Mahlberg & Moustafa, 2020). Los estímulos emparejados con el consumo, ya sean sociales o psicológicos, al presagiar el suministro de nicotina operan como reforzadores aunque carezcan de las propiedades farmacológicas de la sustancia (Caggiula et al., 2008; Rupperecht et al., 2015). De este modo el aprendizaje asociativo subyacente al proceso de dependencia estimula una asociación entre un conjunto de señales predictivas y la sustancia por condicionamiento clásico (Pavlov, 2010) así como una adquisición progresiva de comportamientos adaptativos (Skinner, 1938) que maximizan la probabilidad de consecuencias deseables. En comparación con otras sustancias, el tabaquismo acarrea serias dificultades en el proceso de descondicionamiento de sus estímulos condicionados debido a encontrarse omnipresentes en la vida diaria (Otero & Ayesta, 2004).

Los modelos teóricos de dependencia nicotínica sustentados por la evidencia científica difieren entre sí respecto a los múltiples elementos que precipitan la instauración de la conducta compulsiva, anteriormente volitiva. Dichos modelos concuerdan en el efecto sinérgico tanto de condicionantes ambientales como de determinantes intrapersonales que inciden en el desarrollo de un patrón de consumo crónico. Entre los modelos de dependencia disponibles en la literatura científica, cabe

destacar el modelo de reforzamiento negativo propuesto por Eissenberg (2004), el modelo de reforzamiento positivo y dual (Rupprecht et al., 2015) y el paradigma cognitivista formulado por Brandon et al. (2004). En definitiva, investigaciones que cimientan las bases teóricas del trastorno adictivo e identifican agentes mediadores que formalizan el proceso de dependencia.

Los modelos teóricos basados en el reforzamiento negativo prosiguen dominando el panorama de los trastornos adictivos. Este paradigma considera que la dependencia se explica por la motivación a reducir los efectos desagradables de la abstinencia. El consumo actuaría como reforzador negativo ya que se asocia a la disminución o el cese de los efectos derivados del estado de abstinencia, lo que desempeñaría un papel relevante en el mantenimiento de la adicción (Carlson et al., 2018). Eissenberg (2004) realizó una revisión de los principales modelos teóricos basados en el reforzamiento negativo de la drogodependencia destacando: a) los modelos de abstinencia que enfatizan el papel del síndrome de abstinencia en el mantenimiento del consumo; b) los modelos enfocados en el condicionamiento clásico que subrayan la asociación de estímulos predictivos de la administración de droga con respuesta fisiológicas; c) los modelos de automedicación que expresan que el uso de drogas se ve reforzado por la evitación de los potenciales efectos negativos y el estrés previo al episodio inicial de consumo; y, d) los modelos basados en los procesos oponentes que postulan que las alteraciones en el umbral de recompensa explicarían el uso recurrente de la droga, pues generaría un aumento del mismo. Tomados en conjunto, la mayoría de estas concepciones teóricas aluden al papel crítico que ejercen los estados adversos como promotores del consumo de droga (Eissenberg, 2004). Desde una perspectiva neurobiológica, la exposición crónica a la nicotina desencadena efectos neuroendocrinos que alteran los sustratos etiológicos del

estrés y a medida que se manifiestan los efectos conductuales derivados de la abstinencia existe mayor vulnerabilidad a la recaída para aliviar dichos síntomas (Hall et al., 2015). El comportamiento de fumar parece postularse como un modulador de la ansiedad puesto que se evidencia un beneficio a corto plazo de los problemas de ansiedad, aunque seguido de un ulterior empeoramiento de la sintomatología adscrita a cuadros ansiógenos (Kutlu & Gould, 2015).

Los modelos basados en el reforzamiento positivo asumen que los efectos inmediatos que provoca el consumo de la sustancia promueven la instauración del hábito. En el caso del tabaquismo, la conducta se instaura porque la nicotina es un estímulo con propiedades reforzadoras (Otero & Ayesta, 2004). Los efectos reforzantes de la nicotina incluyen una activación del mecanismo de refuerzo cerebral que motiva la probabilidad de repetición del consumo (Carlson et al., 2018). Partiendo de este paradigma, se consolida la hipótesis del refuerzo dual de la nicotina que apoya la coexistencia tanto del reforzamiento positivo primario de la propia nicotina como del reforzamiento negativo como consecuencia de los efectos de aprendizaje asociativo (Rupprecht et al., 2015). El modelo dual postula que el comportamiento adictivo es una función propia de la nicotina y plantea dos premisas. En primer lugar, la nicotina actuaría como reforzador primario permitiendo que estímulos neutrales desarrollen propiedades reforzadoras en virtud de sus asociaciones temporales con la nicotina. En segundo lugar, la nicotina operaría como potenciador del refuerzo al aumentar el valor de incentivo de dicho reforzador condicionado (Caggiula et al., 2008).

En relación a la primera premisa que concibe la nicotina como reforzador primario, a pesar de que el mantenimiento del hábito se asocia a necesidades psicológicas

que afectan tanto a varones como a mujeres, cabe destacar que la capacidad reforzadora de la nicotina presenta un patrón diferencial de género. Concretamente, la motivación para la obtención de nicotina es superior en mujeres debido al rol que desempeñan los estrógenos al promover la liberación de dopamina en las regiones de la vía mesocortolímica (O'Dell & Torres, 2014). Paradójicamente, fumar posee un efecto antiestrogénico al alterar el metabolismo del estradiol, lo que conforma un mayor riesgo de desarrollar enfermedades en fumadoras (Bolego, 2002). Por otro lado, el modelo dual concede a la nicotina un rol de reforzador negativo que intenta mitigar los efectos indeseables derivados de la falta de consumo. Los modelos animales también registran esta pauta diferencial de género ya que las hembras recurren a la nicotina como estrategia para lidiar con la ansiedad en mayor medida que los machos, lo que sugiere que el estrés simboliza un integrante decisivo en el uso de la nicotina y en la probabilidad de recaídas (O'Dell & Torres, 2014). Al mismo tiempo, en condiciones de abstinencia nocturna, las fumadoras reportan mayores tasas de estado de ánimo negativo lo que promueve el deseo y por ende la reanudación del consumo (Perkins et al., 2013). Dichas tasas en las respuestas de estado de ánimo negativo o ansiosas durante la abstinencia serían coherentes con la idea de que las mujeres obtienen una mayor recompensa de la nicotina (O'Dell & Torres, 2014).

Los modelos cognitivos y de aprendizaje social (Brandon et al., 2004) se centran en la premisa de que el consumo de sustancias es aprendido a través de la observación y de las experiencias de su entorno social. A pesar de que existen diversas teorías englobadas dentro de esta perspectiva, la mayoría de estos modelos teóricos asumen unos principios de aprendizaje inherentes que son: afrontamiento, expectativas, autoeficacia y ansia. El mecanismo común que acarrearía el abuso continuado se sustenta en el aumento

incipiente de las expectativas positivas esperadas del propio consumo que conducen a acrecentar el deseo por el mismo e impiden el despliegue de respuestas de afrontamiento adecuadas, fomentando una pérdida de control que ultima en una disminución de la autoeficacia (Brandon et al., 2004). En base a estos postulados, han proliferado las investigaciones que apuestan por una concepción de la dependencia progresiva y multidimensional que parece fraguarse incluso desde edades tempranas. De tal manera que niños expuestos al tabaquismo de sus progenitores desarrollan sesgos atencionales hacia señales relacionadas con el tabaquismo ya que la atención se centraría en estímulos emocionalmente validados (Dickter et al., 2018). Además, expresan creencias más positivas sobre el hábito de fumar y sus consecuencias para la salud lo que puede convertirse en un marcador temprano de vulnerabilidad (Schuck et al., 2012). Estos resultados también se han reportado en muestras preadolescentes donde los hijos de progenitores fumadores, en comparación con los hijos de no fumadores, mostraron un sesgo atencional implícito más fuerte hacia las señales relacionadas con fumar evaluadas a través de una tarea basada en el paradigma de sonda de punto (Dickter et al., 2018). Los postulados que se defienden desde el paradigma cognitivista resuenan entre las inquietudes internacionales que organizan y establecen políticas para control del tabaquismo cuyos principales propósitos serían desde reducir el consumo en fumadores adultos como atenuar la normalización del tabaquismo entre los menores (Villalbi et al., 2019).

Por su parte, la práctica clínica continúa sirviéndose de los modelos categoriales como herramienta diagnóstica. Las clasificaciones diagnósticas expuestas en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) o en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) determinan la dependencia a la nicotina en base a

un abuso recurrente junto con reiterados esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo (APA, 2013). Frente a este sesgo reduccionista dominante en el ámbito biomédico, que ampara y prepondera el contenido descriptivo, entre los intereses fundacionales de los modelos teóricos de dependencia clásicos ha prevalecido una actitud comprensiva del fenómeno. Por esta razón, pese a sus divergencias, estos modelos asumen que es condición sine qua non la coexistencia de tres constantes para la aparición de una adicción: 1) una sustancia psicoactiva que suscite cambios anímicos, cognitivos y/o conductuales, 2) la instauración de un condicionamiento operante donde la sustancia desempeñe un papel de reforzador conductual y 3) la presencia de diversos estímulos (internos y externos) concomitantes a la administración de la sustancia que se asocian por condicionamiento clásico con la sustancia o con sus efectos (Otero & Ayesta, 2004). Finalmente, en su ubicuidad, la consolidación de la adicción precisa la confluencia tanto de factores de vulnerabilidad previos como por una determinada configuración de los mecanismos neurobiológicos que inducen los cambios neuroadaptativos que afectan a los circuitos de recompensa tan representativos de la adicción (Corominas et al., 2007).

### **3. Bases neuroanatómicas de la dependencia nicotínica.**

La conducta de consumo es una acción instrumental, aprendida y motivada hacia un objetivo hedónico que proporciona la droga (Moustafa, 2020). Los procesos de aprendizaje asociativo que concretan la adicción dependen de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica en los sistemas mesotelencefálicos. Específicamente, el haz prosencefálico medial que une el Área Tegmental Ventral (ATV) con la Corteza Prefrontal (CPF) (Otero & Ayesta, 2004). Los circuitos neurales asociados al consumo de drogas reciben inputs de neuronas dopaminérgicas del ATV que constituyen un punto neurálgico de comunicación con la amígdala, el hipocampo, la CPF y el Núcleo



Accumbens (NAc) (Foreman et al., 2020). El sistema de recompensa dopaminérgico desempeña un papel esencial en el aprendizaje de reforzamientos y la actuación de la dopamina en el NAc modula comportamientos dirigidos a metas y hábitos (Salamone et al., 2018; Volkow et al., 2017).

Como se revisó previamente, el trasfondo conceptual del proceso adictivo alude a que, a través de condicionamiento clásico, diversos estímulos concomitantes a la administración de la sustancia se asocian con la misma o con sus efectos reforzadores (Otero & Ayesta, 2004). La conducta adictiva evidencia una transición desde un proceder determinado por un objetivo hasta la consolidación de un patrón de respuesta automatizado (Mahlberg & Moustafa, 2020). En un primer momento, esa acción volitiva determinada inicialmente por la CPF se transforma en un hábito controlado por los circuitos subcorticales. Por lo que una vez instaurada la dependencia, las señales condicionadas asociadas a la droga son capaces de estimular respuestas bioquímicas en el sistema de recompensa, en especial en el NAc y CPF, induciendo la reactivación de recuerdos de recompensa y búsqueda de droga (Moustafa, 2020; Xue et al., 2017). La cronicidad del consumo favorece el desarrollo de cambios neuroadaptativos que afectan a diversos niveles del sistema dopaminérgico. Un contexto asociado a la droga activa los circuitos de memoria (hipocampo y amígdala) movilizandando la vía mesocortical (Corteza orbitofrontal y el Cingulado anterior) y las células dopaminérgicas a la espera del reforzador lo que generaría el incremento del deseo y, por ende, una disminución del control inhibitorio (Goldstein & Volkow, 2002). Por lo que la intervención de la dopamina no solamente modula los efectos reforzadores de la droga que precipitan la adhesión sino que también ejerce su influencia en alteraciones funcionales en el circuito dopaminérgico mesolímbico (Foreman et al., 2020).

Desde una perspectiva neuropsicológica, se considera que la adicción es resultado de una serie de alteraciones cerebrales que afectan a múltiples sistemas neurobiológicos y que generan disfunciones en procesos motivacionales, emocionales, cognitivos y conductuales (Hyman & Malenka, 2001). Por este motivo, los comportamientos y estados motivacionales coligados a la adicción son calificados como procesos de pérdida de comportamientos autodirigidos (Goldstein & Volkow, 2002). La instauración de la dependencia física a una sustancia promueve la aparición de la tolerancia a la misma, lo que se traduce en el desarrollo de menor sensibilidad a los efectos de la droga que conlleva el consumo acrecentado para alcanzar los efectos deseables (Molero & Muñoz, 2005). Finalmente, durante la etapa de abstinencia a la droga se manifiesta una hipofuncionalidad dopaminérgica asociada a cambios neuronales que provocarían una hipoactividad en los circuitos de recompensa, reforzando el estado disfórico (Corominas et al., 2007).



**Figura 1.** Representación esquemática del modelo teórico Síndrome I-RISA de adicción a las drogas (Goldstein & Volkow, 2002) que representa cuatro comportamientos interconectados en un circuito de retroalimentación positiva dependiente de circuitos prefrontales.

Nota. ATV, Área Tegmental Ventral; NAcc, Núcleo Accumbens.

En relación al tabaquismo, la nicotina es un alcaloide natural derivado de la hoja de tabaco (*Nicotiana tabacum*) que constituye el principal responsable de la adicción. No obstante, también se han encontrado más de 4.000 sustancias químicas en el humo del tabaco que son tóxicos y de los cuales destacan: alquitranes, monóxido de carbono, ácido carbólico, piridina y acroleína (Shields, 2000). La absorción de la nicotina por vía pulmonar es alígera (entre 8-10 segundos) ya que tras pasar a la circulación alcanza el cerebro más rápidamente que por vía intravenosa (que oscila entre 12-15 segundos), lo que implica mayores concentraciones plasmáticas que promueven un aumento del potencial adictivo (Otero & Ayesta, 2004). La alta toxicidad y adictividad que constituye el consumo crónico de nicotina per se, modula una serie de mecanismos neuronales y bioquímicos involucrados en múltiples funciones cognitivas como la memoria de trabajo, la atención y la inhibición de respuestas (Zlomuzica et al., 2018).

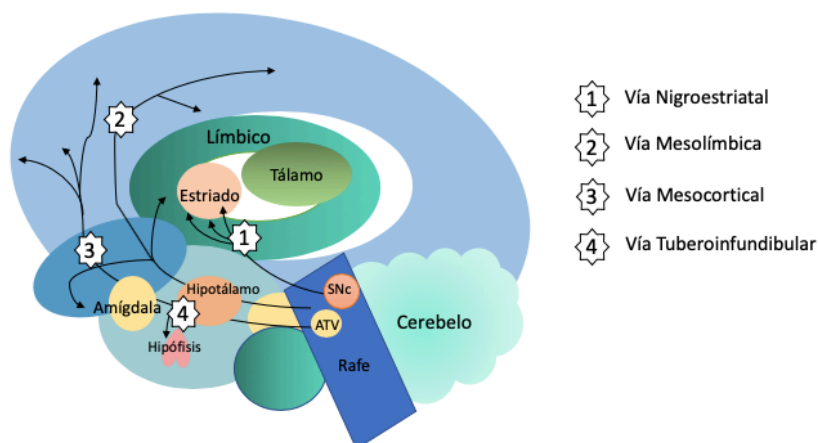
La nicotina posee una similitud estructural con la acetilcolina (ACh), neurotransmisor que trasfiere información en la comunicación interneural. Los axones de las neuronas colinérgicas, que utilizan como neurotransmisor a la ACh, se proyectan a múltiples estructuras subcorticales y corticales, participando así en numerosos procesos motores y cognitivos a través de interacciones con todo el sistema de neurotransmisores (Heishman et al., 2010). La similitud estructural incita a la molécula de nicotina a interactuar con receptores de acetilcolina (ACh) que se clasifican en dos tipos: 1) receptores muscarínicos (mAChR) activados por la toxina muscarina 2) y receptores nicotínicos (nAChR) movilizados por la nicotina (Gandelman et al., 2018; Jiloha, 2010). La mayoría de estos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) son ionotrópicos (asociados a un canal iónico) y se encuentran ubicados en diferentes áreas del Sistema Nervioso Periférico y del Sistema Nervioso Central (SNC). Concretamente dentro del

SNC, estos receptores colinérgicos se concentran en áreas del mesencéfalo como el cuerpo estriado, el núcleo accumbens (NAc) y el tegmentum ventral. Además, los subtipos de nAChRs más prominentes en el cerebro son los subtipos  $\alpha 4\beta 2$  heteromérico y  $\alpha 7$  homomérico (Gandelman et al., 2018; Jiloha, 2010; Zarrindast & Khakpai, 2019). En resumen, la nicotina se une a los nAChR y afecta el metabolismo cerebral al activarlos. Los cambios en la actividad nAChR debida a la nicotina, modulan la liberación sináptica de otros mecanismos neurotransmisores como la norepinefrina (NE), la dopamina (DA), el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina (5-HT) y el glutamato (Glu) (Valentine & Sofuoglu, 2018).

No obstante, puesto que esta sustancia adictiva es incapaz de degradarse enzimáticamente en el espacio sináptico, los receptores de nAChR logran estimularse tras su desensibilización originando una activación prolongada de los nAChRs. Como resultado de esta desensibilización, la exposición reiterada disminuye la acción de nAChR lo que encarna una actividad antagonista de la nicotina (Levin, 2013) y desencadena un aumento en el número de nAChR en el cerebro de los fumadores (Jiloha, 2010). Esta acción bifásica de estimulación de los receptores y posterior desensibilización sería una de las propiedades farmacocinéticas más característica de la nicotina (Gandelman et al., 2018; Molero & Muñoz, 2005). Esta mejora en la neurotransmisión endógena dopaminérgica se encuentra vinculada a los efectos reforzadores (Moustafa, 2020) lo que explica que la nicotina represente uno de los estimulantes más potentes de la vía de recompensa dopaminérgica del mesencéfalo.

Los circuitos mesolímbicos y mesocorticales constituyen las vías dopaminérgicas principales vinculadas a comportamientos relacionadas con la adicción, por lo que ocupan

un lugar notorio en la mirada de académicos (de Kloet et al., 2015). Este sistema dopaminérgico engloba rutas de neuronas que transmiten DA de una región a distintos destinos sinápticos (Jiloha, 2010). Por un lado, la vía mesolímbica transmite dopamina desde el ATV del mesencéfalo hasta el NAc en el cuerpo estriado ventral (sistema límbico) modulando el aporte corticoestriatal sobre las neuronas espinosas del medio estriatal que proyectan a múltiples regiones (de Kloet et al., 2015). La localización de nAChR en los cuerpos celulares dopaminérgicos del ATV posibilita el mecanismo a través del cual la nicotina puede intervenir en las funciones cognitivas. Concretamente, a través de la activación de la vía mesolímbica, la nicotina desempeña un influjo en los circuitos de recompensa ya que se une a los receptores situados en el ATV que proyecta hacia el NAc donde se libera una alta concentración de DA en el espacio extrasináptico y, posteriormente, la vía dopaminérgica alcanza la CPF. Esta liberación de DA produce sensación placer, aumento de la energía y motivación que conduce a la dependencia física (Jiloha, 2010; Valentine & Sofuoglu, 2018). Las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas están vinculadas a comportamientos de procesamiento de recompensas y aprendizaje de reforzamiento. Con la retirada del tabaco se induce una disminución de la concentración de DA en el NAc que origina un cuadro sintomático englobado dentro del síndrome de abstinencia (de Kloet et al., 2015).



**Figura 2.** Diagrama ilustrativo de las diversas vías dopaminérgicas que pueden modular la conducta a través de la producción de neurotransmisores.

Por otra parte, la vía mesocortical dopaminérgica conecta el ATV con regiones corticales. La nicotina influye notablemente en la liberación de DA en la CPF lo que resulta crítico para el desempeño de diversos procesos mnémicos, atencionales y ejecutivos (de Kloet et al., 2015). Específicamente, la CPF recibe información dopaminérgica del ATV por conexiones mesocorticales a través de neuronas piramidales y GABAérgicas. La exposición aguda a la nicotina desencadena un efecto estimulante sobre la liberación de DA prefrontal, mientras que el consumo crónico regula a la baja la liberación de DA prefrontal, lo que sugiere que el funcionamiento prefrontal podría verse comprometido. Además, el proceso de adicción per se connota procesos cognitivos y emocionales regulados corticalmente (Goldstein & Volkow, 2002). En conjunto, la hipótesis del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico constituye el planteamiento colectivamente respaldado para explicar la recompensa y el aprendizaje en adicciones debido a que las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales del ATV hacia los ganglios basales y el CPF aglomeran altas concentraciones de dopamina (Kluwe-Schiavon et al., 2020). No obstante, también se ha subrayado la intervención de otros sistemas de neurotransmisores, como el sistema opioidérgico, puesto que las neuronas opioidérgicas estriatales participan en una comunicación bidireccional con neuronas dopaminérgicas ocasionando una superposición de los efectos nicotínicos y opioides en la vía de recompensa dopaminérgica (Zarrindast & Khakpai, 2019).

Por último, cabe recalcar la intervención de otras estructuras cerebrales implicadas en la adicción entre las que destacan: a) hipocampo y amígdala, impulsores de procesos de condicionamiento ambiental y responsables del impacto motivacional asociado a estímulos condicionados; b) mecanismos neocorticales, implicados en procesamiento cognitivo de memorias de recompensa, procesamiento de la información y el fenómeno

del *craving*; c) estructuras motoras como el estriado dorsal (caudado-putamen) vinculado con la formación de hábitos y la vía dopaminérgica nigroestriatal que participa en la sensibilización y el estrés. Particularmente, la evidencia sobre la funcionalidad de los circuitos estriatales dorsal y ventral pone de manifiesto que la vía ventral quedaría involucrada en el *craving* y la vía dorsal involucraría el control cognitivo (Yuan et al., 2018); d) el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, responsable de conductas reforzadoras; e) el *locus coeruleus* encargado de las reacciones al estrés y noradrenérgicas que destacan por un papel en el síndrome de abstinencia (Bi et al., 2017; Bourque et al., 2013; de Kloet et al., 2015; Jiloha, 2010; Kutlu & Gould, 2015; Molero & Muñoz, 2005; Otero & Ayesta, 2004; Paulus & Stewart, 2014; Xue et al., 2017; Yuan et al., 2018; Zarrindast & Khakpai, 2019).

En resumen, la elevada adictividad de la nicotina por la rápida e indirecta estimulación del sistema dopaminérgico de recompensa, así como la accesibilidad de esta sustancia debido a su legalidad son causas potenciales que conducen a la dependencia (Tiffany, 1990). En base a la evidencia científica aportada desde los modelos animales y los estudios clínicos, se respalda la premisa de que la nicotina ejerce su influencia sobre receptores nAChRs para facilitar la liberación de neurotransmisores (Maestú et al., 2015), induciendo placer y modulando el estado anímico (Kutlu & Gould, 2015). Pese a que la nicotina representa el agonista prototípico de los nAChRs, se comporta como agente desensibilizante lo que entraña un control de las acciones de la acetilcolina (Levin, 2013). Aunque los efectos a corto plazo son principalmente excitadores ya que aumentan la actividad de las neuronas DA y GABA, la exposición crónica promueve una neuroadaptación desencadenando un aumento de nAChR como respuesta compensatoria a la disminución funcional de la actividad de los receptores inducida por la

desensibilización (de Kloet et al., 2015). Por lo tanto, es el proceso de neuroadaptación lo que fuerza y promueve la tolerancia a los efectos funestos de la nicotina (Jiloha, 2010). Los cambios morfológicos y funcionales modulados por la nicotina que redundan en la variación de la densidad de los nAChRs, la sensibilización del sistema mesocorticolímbico y las comunicaciones de los nAChR con otros sistemas de neurotransmisores relativos al funcionamiento cognoscitivo, promueven la necesidad de esclarecer los efectos de la nicotina en la cognición (Valentine & Sofuoglu, 2018).

#### **4. Alteraciones asociadas al consumo de nicotina.**

La investigación del tabaquismo abarca dos líneas de investigación marcadamente contrapuestas. Una primera línea versa sobre los efectos beneficiosos del consumo agudo de nicotina ensalzando sus propiedades de mejora cognitiva y anímica en determinados colectivos (Gandelman et al., 2018; Heishman et al., 2010; Newhouse et al., 2012). Mientras que una segunda línea aspira a elucidar el impacto neurobiológico y las derivaciones cognitivas adversas inducidas por el consumo crónico de nicotina.

##### **4.1 Efectos beneficiosos vinculados a la acción de la nicotina.**

Las propiedades beneficiosas de la nicotina en humanos exploradas por la literatura científica irradian patrones de variabilidad en función de los dominios cognitivos examinados. En este sentido, cabe destacar el meta-análisis dirigido por Heishman et al. (2010) donde exploraron la relación entre tabaquismo crónico y rendimiento cognitivo entre fumadores y no fumadores a través de investigaciones de más de una década. Los autores identificaron que la administración aguda de nicotina mejora transitoriamente el



rendimiento cognitivo en habilidades motoras (motricidad fina), el tiempo de reacción en orientación atencional, el tiempo de reacción en memoria de trabajo y la precisión en memoria episódica tanto en colectivos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad como en trastornos del espectro esquizofrénico. Los resultados del meta-análisis revelaron que el denominador común que explicaba la mayoría de estos efectos favorables residiría en el papel de la nicotina ejercido por los nAChR en la musculatura periférica, el cuerpo estriado y la corteza motora, facilitando así la respuesta motora (Heishman et al., 2010). Tal y como aludíamos anteriormente, la nicotina ejerce su influencia en múltiples áreas cerebrales. Específicamente, dosis agudas de nicotina promueven también la actividad dopaminérgica en el núcleo estriado lo que se asocia con una actividad antiparkinsoniana al aumentar las concentraciones de DA en los terminales nerviosos del caudado y putamen (Molero & Muñoz, 2005).

En la misma línea, el estudio de Newhouse et al. (2012) exploraba la eficacia de la administración controlada de nicotina transdérmica durante 6 meses, concretamente 15 mg/día a través de parches de nicotina (FDA, 2017), en el rendimiento cognitivo de ancianos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Para ello, diseñaron un estudio clínico aleatorizado de doble ciego con grupo control placebo. Los resultados de la evaluación cognitiva primaria [Prueba de rendimiento continuo de Connors (CPT; Connors & Sitarenios, 2011)] reportaron que la nicotina propiciaba una mejora significativa en el rendimiento cognitivo global. Además, encontraron mejoras significativas en medidas cognitivas secundarias [Batería computarizada Cognitive Drug Research (Simpson et al., 1991)] como el rendimiento psicomotor, la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria a largo plazo (Newhouse et al., 2012). Los beneficios cognitivos inducidos por la nicotina se sustentan en el mecanismo funcional que ejerce la acción agonista de

nAChR. Específicamente, la administración de nicotina se asoció con disminuciones de la actividad de la CPFvm, Corteza cingulada posterior e ínsula, áreas asociadas con la actividad mental interna o autorreferencial (subsistema también denominado Red de modo predeterminado). Por el contrario, promovió una mejora de la actividad de la CPF lateral, Corteza Cingulada Anterior dorsal (ACC), tálamo y cuneus, es decir, regiones tradicionalmente asociadas a la atención, memoria de trabajo y a la ejecución de tareas que demandan procesamiento orientado al exterior (también conocida como Red de control ejecutivo) (Gandelman et al., 2018; Sutherland et al., 2015).

Los efectos selectivos de la nicotina también se han evidenciado en la regulación anímica de muestras clínicas. Concretamente, Galdeman et al. (2018) exploraron los efectos de la administración de nicotina para el tratamiento de la Depresión Tardía (DT), que engloba un cuadro depresivo junto a un rendimiento cognitivo deteriorado. Como los pacientes con DT manifiestan una pobre respuesta a tratamientos antidepresivos convencionales, a través de un ensayo clínico los autores evaluaron los efectos de la administración de nicotina transdérmica a través de parches (con dosis progresivas desde 3.5 mg a 21 mg) en el estado anímico y cognitivo de un grupo de ancianos. Tras tres semanas, la muestra reportaba una mejora significativa en rendimiento cognitivo subjetivo [Cuestionario de funcionamiento de la memoria (MFQ; Gilewski et al., 1990)], depresión [Escala de Depresión Montgomery y Asberg (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979)], reducción de apatía [Escala de evaluación de apatía (Marin et al., 1991)], rumiación [Escala de respuesta rumiativa (Nolen-Hoeksema et al., 1993)] y en sesgo de negatividad [Tarea de Adjetivos de Rasgo (Harmer et al., 2004)]. Estos resultados ponen de manifiesto que la administración controlada de nicotina puede representar un tratamiento complementario para esta patología (Gandelman et al., 2018). En este

sentido, se considera que la acción clave que suscita las mejoras y los cambios cognitivos inducidos por la nicotina es la propia estimulación de los receptores nAChRs. Sin embargo, como estos receptores se desensibilizan fácilmente, no existe consenso en determinar si el mecanismo subyacente que explicaría las mejoras observadas se justificaría por el efecto agonista de nicotina o por los efectos antagonista de la desensibilización de los nAChRs (Levin, 2013).

Tomados en conjunto estos hallazgos, la administración controlada de nicotina refleja un efecto específico en ciertas patologías adquiriendo un papel “neuroprotector”. En particular, ha demostrado atenuar ciertos déficits atencionales, cognitivos y anímicos asociados a la esquizofrenia, Déficit de Atención/Hiperactividad, Alzheimer, Párkinson, Depresión Tardía y Daño Cognitivo Leve (Gandelman et al., 2018; Heishman et al., 2010; Newhouse et al., 2012). Por esta razón, actualmente la investigación analiza la viabilidad de fármacos agonistas nicotínicos como alternativa prometedora para el tratamiento de colectivos que muestran disfunciones cognitivas (Levin, 2013). Como contraparte, cabe mencionar que los estudios que atribuyen propiedades beneficiosas a la nicotina recurren a muestras de fumadores o poblaciones neuropsiquiátricas, es decir, colectivos caracterizados por un sistema colinérgico alterado o una disfunción subyacente de nAChR (Gandelman et al., 2018).

#### **4.2 Efectos adversos adscritos al consumo crónico de nicotina.**

Dentro de las consecuencias adversas del consumo reiterado de nicotina se distinguen tres grupos de investigaciones. Un primer conjunto de investigaciones centradas en las alteraciones cognitivas (Conti et al., 2019; Durazzo et al., 2010; Lyvers et al., 2013, 2014). Un segundo grupo de estudios que examinan cambios de funcionalidad neuronal

(Bi et al., 2017; Feng et al., 2016; Oliver et al., 2016; Wang et al., 2018; Xue et al., 2017). Por último, un tercer grupo de investigaciones que exploran las implicaciones en términos de variaciones estructurales (Brody et al., 2004; Yuan et al., 2016; Zlomuzica et al., 2018). Paralelamente, también se ha mapeado una amplia gama de estados situacionales asociados a la nicotina tales como la abstinencia, la reactividad inducida por señal y la supresión de deseo a fin de desentrañar las relaciones causales inherentes al proceso de la dependencia tabáquica (Zarrindast & Khakpai, 2019).

#### **4.2.1 Deterioro neuropsicológico en tabaquismo.**

De acuerdo con Durazzo et al. (2010) el tabaquismo crónico afecta a la funcionalidad de la conectividad y coordinación cerebral lo que comprometería los procesos cognitivos subordinados a dichas estructuras. Entre las alteraciones cognitivas comúnmente asociadas al tabaquismo crónico destacan impulsividad (Conti et al., 2019; Dinh-Williams et al., 2014; Harvanko et al., 2019), rendimiento en memoria de trabajo (Durazzo et al., 2012; Sutherland et al., 2011), disfunciones ejecutivas (Caspers et al., 2010; Flaudias et al., 2016), fallos atencionales (Harvanko et al., 2019) y sesgos atencionales hacia estímulos relacionados con la droga (Lopes et al., 2014; Masiero et al., 2019; Oliver & Drobos, 2012; Rycroft et al., 2005).

Un reciente meta-análisis realizado por Conti et al. (2019) exploró diferentes estudios, longitudinales y transversales, centrados en las diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre fumadores y no fumadores. Concretamente, escogieron 24 investigaciones relacionadas con ocho dominios como: impulsividad cognitiva, no planificada, atención, inteligencia, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo y flexibilidad. Los datos cuantitativos revelaron una asociación transversal entre el

consumo crónico de tabaco y el deterioro cognitivo en la impulsividad cognitiva, impulsividad no planificada, flexibilidad cognitiva, atención, inteligencia y memoria a corto y a largo plazo. El mayor efecto se detectó en el dominio de impulsividad cognitiva por lo que, según los autores, los fumadores son significativamente más impulsivos en la toma de decisiones respecto a los no fumadores. Además, la abstinencia también induce síntomas que incluyen la alteración de procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria (Zarrindast & Khakpai, 2019). El cuadro sindrónico representativo del periodo de abstinencia incita a la búsqueda de droga pues, tras un aprendizaje instrumental, la nicotina se establece como reforzador negativo para lograr la extinción de los efectos adversos (Hall et al., 2015). Por esta razón se postula la existencia de un sesgo atencional a las señales de fumar que interfiere en las capacidades inhibitorias de los fumadores e incluso se constata su presencia en periodos de abstinencia prolongada (Rehme et al., 2018). Sin embargo, las alteraciones en la regulación cognitiva y anímica no son exclusivas de la etapa de abstinencia. Lyvers et al. (2014) examinaron el estado de ánimo y la función ejecutiva cotidiana en fumadores actuales, exfumadores con largo periodo de abstinencia y no fumadores. Todos los grupos fueron evaluados de ansiedad y depresión [Escala de Depresión y Ansiedad (DASS-21; Lovibond & Lovibond, 1995)], la función ejecutiva [Escala de comportamiento frontal (FrSBe; (Grace, 2011)], la dependencia de nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], la adicción al alcohol [La prueba de identificación de trastornos del alcohol (AUDIT; Babor et al., 2001)] y el estado anímico negativo [Reglamento de ánimos negativos (RMN; Catarizaro & Mearns, 1990)]. Los resultados mostraron que los fumadores presentaban puntuaciones altas en ansiedad, depresión, estados anímicos negativos y comportamientos disejecutivos en comparación con el resto de los grupos analizados. Al igual que sucede con otros procesos adictivos, para los autores el

tabaquismo crónico se caracteriza por una “desregulación homeostática hedónica” o dificultades con la regulación del humor.

Fumar regularmente durante la adolescencia también se asocia con determinadas deficiencias cognitivas (Gustavson et al., 2017; Lydon et al., 2014; Ryan et al., 2013). En esta línea se han evidenciado deficiencias en comportamiento impulsivo (Harvanko et al., 2019; Krishnan-Sarin et al., 2007; Lejuez et al., 2005; Ryan et al., 2013), toma de decisiones de riesgo (Lejuez et al., 2005; Reynolds & Fields, 2012), capacidades atencionales y ejecutivas (Gustavson et al., 2017; Harakeh et al., 2012) y déficits reversibles en competencia verbal/auditiva que se explicarían por la interacción de la nicotina en la neurotransmisión colinérgica dentro del sistema auditivo (Fried et al., 2006). Tanto el comportamiento impulsivo como la propensión a asumir riesgos se han establecido como marcadores neuroconductuales mediadores de la dependencia de nicotina en adolescentes (Ryan et al., 2013). Las alteraciones en la regulación y maduración de estructuras hipotalámicas y frontales asociados a déficits neuroconductuales y de función ejecutiva se han encontrado también en otras sustancias adictivas como el alcohol (Martins et al., 2018). Alteraciones previas de la función ejecutiva junto con antecedentes familiares de dependencia podrían constituir factores de riesgos en el abuso de sustancias en adolescentes. De hecho, adolescentes sin consumo personal pero con antecedentes familiares de consumo presentaban menor rendimiento en funciones ejecutivas como memoria de trabajo, fluidez, flexibilidad y toma de decisiones (Acosta-Barreto et al., 2017). Por este motivo, en el ámbito de la adicción al tabaco se apuesta por la hipótesis de la disfunción del córtex prefrontal que afectaría no sólo a las capacidades inhibitorias de fumadores fuertemente dependientes sino también a la capacidad de la autorregulación del estado emocional (Dinh-Williams et al., 2014;

Flaudias et al., 2016; Lyvers et al., 2014). Concretamente, se vincula dicho patrón conductual con un descenso de actividad en el Córtex Frontal media, Ínsula y Corteza Cingulada Anterior (CCA) (Wang et al., 2018; Yuan et al., 2018). De acuerdo con Dinh-Williams et al. (2014), los fumadores crónicos podrían encontrarse sesgados por el influjo de la actividad prefrontal lateral que se asociaría con una falta de sensibilidad al comportamiento de riesgo (Dinh-Williams et al., 2014). Esto podría explicar uno de los principales problemas tanto en la investigación como en la intervención del tabaquismo que reside en el hecho de la persistencia del consumo a pesar de que los fumadores tienen conocimiento de las consecuencias adversas (Rochat et al., 2018). Esta perseverancia en el consumo se justifica ya que un contexto asociado a la droga moviliza la activación dopaminérgica tanto en la Corteza Orbitofrontal como en la Corteza Cingulada Anterior que, en expectativa del refuerzo condicionado, inducen un aumento del deseo y, por ende, una disminución del control inhibitorio (Goldstein & Volkow, 2002).

#### **4.2.2. Funcionalidad cerebral.**

Frente a la concepción localizacionista imperante en la neurociencia clásica se impone la visión holística protectora de las cualidades dinámicas de las redes funcionales que sustentan los procesos cognoscitivos. Los estudios enfocados en indagar la conectividad funcional pretenden inferir patrones sincronizados de actividad entre regiones espacialmente distribuidas que trabajan de manera coordinada para dar soporte a funciones neuropsicológicas (Maestú et al., 2015).

En el caso de la nicotina, su unión a los nAChR interfiere en el metabolismo cerebral al activarlos (Jiloha, 2010). La exposición crónica de nicotina promueve una neuroadaptación desencadenando un aumento de nAChR y una disminución funcional de

la actividad de los receptores (de Kloet et al., 2015). Partiendo de esta premisa, se estima que dichas neuroadaptaciones se materializan también en cambios funcionales y estructurales en las redes cerebrales implicadas. Un reciente cuerpo empírico de estudios (Feng et al., 2016; Xue et al., 2017; Yuan et al., 2018) postula que las deficiencias funcionales entre regiones cerebrales debidas al tabaquismo crónico podrían repercutir en el rendimiento cognitivo. La funcionalidad en la comunicación cerebral se mide mediante técnicas de resonancia magnética basadas en difusión. El análisis de esta *conectividad funcional* permite delimitar e identificar redes y correlatos neuronales inherentes a una comunicación cerebral entre regiones anatómicamente separadas. Esta técnica se ha convertido en una herramienta imprescindible que puede visionarse durante la realización de una tarea o en estado de reposo (Proal et al., 2011). La conectividad funcional en estado de reposo permite la medición de la fuerza de la interacción entre regiones cerebrales lo que constituye una herramienta indispensable para explorar las interacciones en adicción (Yuan et al., 2016). En el estudio de Feng et al. (2016) examinaron los posibles patrones de anomalías en áreas intrarregionales y en niveles interregionales cerebrales, vinculados con la presencia de déficits cognitivos entre fumadores y no fumadores. Concretamente, estudiaron la coordinación y comunicación cerebral por conectividad funcional en estado de reposo, por medio de amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (fALFF). A la muestra compuesta únicamente por varones se les midió su nivel de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], el deseo [Questionnaire of Smoking Urges (QSU; Cox et al., 2001)] y las posibles alteraciones cognitivas, que se evaluaron con una tarea computarizada basada en el paradigma Stroop. Los resultados evidenciaron la presencia de anomalías de actividad cerebral en el estado de reposo en circuitos frontoestriales en fumadores. Otro estudio reciente realizado por Bi et al. (2017) exploró las diferencias



entre patrones de conectividad funcional en estado de reposo (RMf-reposo) de la ínsula anterior entre varones fumadores y no fumadores. Evaluaron la capacidad de control cognitivo (con una tarea Stroop), la dependencia [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)] y el deseo [Questionnaire of Smoking Urges (QSU; Cox et al., 2001)]. Los hallazgos evidenciaron que los fumadores revelaban un patrón de RMf-reposo reducido en Ínsula anterior derecha y las regiones interconectadas como la Corteza Cingulada, la CPFvm, la CPFdl izquierda, la Amígdala y el Cuerpo Estriado dorsal, a saber, regiones normalmente vinculadas en el deseo. Además, tanto la dependencia y los errores en el control cognitivo correlacionaban inversamente con RMf-reposo entre la Ínsula anterior y la Corteza Cingulada anterior lo que revela que son áreas críticas en las alteraciones del control inhibitorio de los fumadores.

La disfuncionalidad en la conectividad cerebral en tabaquismo se ha evidenciado también durante el deseo inducido por la abstinencia, implicando a estructuras cerebrales tan relevantes como el tálamo. El novedoso estudio de Wang et al. (2018) examinó los patrones de RMf-reposo del tálamo en una muestra de varones fumadores. Para ello, diseñaron un estudio intra-sujeto donde compararon entre una condición de 12h de abstinencia y una condición de saciedad a fin de valorar la implicación del tálamo en el deseo de fumar [Questionnaire of Smoking Urges (QSU; Cox et al., 2001)]. Los resultados de neuroimagen reflejaron que los fumadores en estado de abstinencia presentaban una RMf-reposo reducida entre el tálamo izquierdo y la CPFdl derecha y en la Corteza Cingulada anterior derecha. Este resultado es interpretado por varios autores (Bi et al., 2017; Feng et al., 2016; Wang et al., 2018) como la existencia de un patrón

anormal de conectividad (en reposo) del tálamo en fumadores vinculado al deseo inducido por la abstinencia.

#### **4.2.3. Morfología cerebral.**

Los estudios de resonancia magnética también han prestado especial atención a la exploración de posibles signos de deficiencias estructurales en fumadores crónicos (Brody et al., 2004; Yuan et al., 2016). En un esfuerzo por dilucidar posibles deficiencias estructurales Brody et al. (2004) compararon a través de RMf las diferencias en volúmenes y densidades en materia gris (MG) entre fumadores y no fumadores. Previo a la evaluación con neuroimagen, se emplearon diversos instrumentos para la evaluación de la depresión [Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D; (Hamilton, 1967)], la ansiedad [Escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A; Hamilton, 1969)] y la dependencia nicotínica [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)]. Tanto la morfometría (composición del tejido) como el análisis de las regiones de interés ROI (medición de volúmenes de materia gris en determinadas áreas) reportaron que los fumadores presentaban volúmenes de materia gris más pequeños y densidades tisulares más bajas en regiones del lóbulo frontal (CPFdl y CPFvl) así como un menor volumen en la Corteza Cingulada Dorsal izquierda y una menor densidad de sustancia gris en el Cerebelo. Asimismo, la densidad de la CPF anterior (CPFdl y CPFvl) estaba inversamente relacionada con los años de adicción, lo que se traduce en que un mayor historial de tabaquismo se vincula con una menor densidad de materia gris en la CPF. Por otra parte, el estudio de Yuan et al. (2016) examinó la relación entre la morfometría del cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens) con los comportamientos de fumar y los déficits en el control cognitivo entre fumadores y no fumadores. Previo al escaneo, para evaluación del control cognitivo se administró la

prueba de palabras de color Stroop, estableciendo los tiempos de respuesta y los errores como variables de interés. Entre los comportamientos de fumar se evaluaron tanto la dependencia [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)] como el deseo [Questionnaire of Smoking Urges (QSU; Cox et al., 2001)]. Los resultados evidenciaron una reducción de la conectividad en reposo entre el núcleo caudado, la CPF (CPFdl derecha) y regiones límbicas (CCA, tálamo e hipocampo) en fumadores. La resonancia magnética estructural evidenció mayor volumen del núcleo caudado derecho (aumento del 5,3%) en fumadores que se correlacionaba con el deseo. Además, los errores en la tarea Stroop en la condición incongruente correlacionaron con el volumen del caudado derecho en fumadores.

En conclusión, las propiedades de mejora o decrecimiento cognitivo del tabaco sobre la salud neuropsicológica no son evidentes (Conti et al., 2019). Uno de los retos manifiestos de los estudios de neurociencia ha consistido en dilucidar los mecanismos neurobiológicos subyacentes al proceso de adicción a la nicotina, implicando estructuras cerebrales como el tálamo (Wang et al., 2018), la Corteza Cingulada Anterior (Bi et al., 2017; Wang et al., 2018), los circuitos frontoestriados (Brody et al., 2004; Feng et al., 2016; Yuan et al., 2018) y la amígdala (Oliver et al., 2016; Xue et al., 2017). Tomados en conjunto, resulta indiscutible constatar que la adicción a la nicotina y los procesos cognoscitivos comparten sustratos neuronales (Zarrindast & Khakpai, 2019). Puesto que tanto la administración de nicotina (Heishman et al., 2010; Molero & Muñoz, 2005; Newhouse et al., 2012; Paelecke-Habermann et al., 2013) como su etapa de abstinencia (Cook et al., 2017; Hall et al., 2015; Wagner et al., 2013) provocan efectos directos en la cognición, el aprendizaje y la memoria. No obstante, el conocimiento sobre los

mecanismos que provocan variaciones dentro del sistema dopaminérgico todavía es bastante limitada (Zlomuzica et al., 2018).

## **CAPÍTULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS Y TABAQUISMO**

## **1. Definición y conceptos introductorios.**

El constructo de función ejecutiva es relativamente reciente ya que se engloba dentro de la disciplina de la neuropsicología cuyo origen data entre mediados del siglo XIX y principios del siglo XX. La neuropsicología es la ciencia encargada del estudio de la actividad del sistema nervioso y el funcionamiento cognitivo/conductual aunque su principal objetivo ha sido la localización de lesiones cerebrales (García-Molina et al., 2007). A raíz de la Segunda Guerra Mundial se promovió la investigación en el desarrollo de procedimientos diagnósticos y herramientas de rehabilitación para atender a las alteraciones cognitivas concomitantes de lesiones cerebrales (Echavarría, 2017). Desde entonces, aumentó progresivamente el interés por los estudios de caso en pacientes afectados con lesiones cerebrales en general y del córtex prefrontal en particular.

Alexander Luria (1980) fue el primer autor que conceptualizó el fenómeno debido a su numerosa investigación con pacientes con lesiones en el córtex prefrontal; describiendo la existencia de una serie de habilidades relacionadas con la capacidad de iniciativa, motivación, formulación de metas y planes de acción (Luria, 1976). Posteriormente, Muriel Lezak (1982) acuñó por primera vez el término de funciones ejecutivas a aquellas capacidades esenciales para desempeñar una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. De acuerdo con esta definición, la función ejecutiva implica una serie de componentes tales como: capacidades para formular metas, capacidades empleadas en la planificación, estrategias para lograr objetivos, capacidades implicadas en ejecución y aptitudes para dirigir las tareas de modo eficaz (Lezak, 1982). Por su parte, Sholberg y Matter (1989) afirmaron que las funciones ejecutivas implicaban una serie de procesos cognitivos tales como la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, la autorregulación y el manejo de retroalimentación (Tirapu-Ustárrroz et al.,

2008). Mientras que Alan Baddeley (1996) organiza las funciones ejecutivas en diferentes dominios tales como planificación, inhibición, flexibilidad, organización de conductas, fluidez verbal e iniciación. La aportación de Baddeley constituye una respuesta ante las primeras delimitaciones de matiz más reduccionista al ensalzar una perspectiva más cognitivista destacando una serie de dominios susceptibles de intervención y no únicamente descriptivos.

El énfasis inicial volcado en el estudio de las lesiones cerebrales a través de estudios de casos, toma especial relevancia con el ulterior avance en el conocimiento de los lóbulos frontales, permitiendo integrar el fenómeno de la FE en un sustrato neural. Concretamente en 1989, Joaquín Fuster publicaba su teoría seminal sobre el papel esencial del córtex prefrontal en la estructuración temporal de la conducta mediante la coordinación de una función retrospectiva de memoria provisional, una función prospectiva de planificación conductual junto con una función consistente de control y supervisión para inferir patrones conductuales (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). Continuando con esta conceptualización multidimensional de la función ejecutiva, Barkley (2001) ensalza el papel evolutivo que cumple gracias a su intervención en la resolución de problemas de adaptación en contextos sociales (Barkley, 2001). Mientras que Anderson (2002) manifiesta que el funcionamiento ejecutivo involucraría tanto elementos cognitivos como conductuales. Por su parte, Tirapu-Ustárrroz et al. (2012) conceptualizan el funcionamiento ejecutivo como una serie de mecanismos implicados en la optimización de procesos cognitivos. Además, enfatizan la idea de que la función ejecutiva implica la capacidad de encontrar soluciones llevando a cabo predicciones de las posibles consecuencias futuras y orientando hacia la resolución de situaciones complejas (Tirapu-Ustárrroz et al., 2012). Por último, Diamond (2013) exalta la idea de

que las funciones ejecutivas pueden entrenarse y verse afectadas por diversos factores ambientales y estresantes (Diamond, 2013).

Tomadas en conjunto, las diversas definiciones de la función ejecutiva esbozan un constructo de naturaleza multifacética (Miyake & Friedman, 2012). Tradicionalmente, el concepto de función ejecutiva ha sido considerado un “término paraguas” que aglutina una serie de procesos cognoscitivos de orden superior que gobiernan la acción hacia un objetivo (Anderson, 2002; Bauselas, 2014; Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). El funcionamiento ejecutivo se distingue por su capacidad para la regulación de aspectos cognitivos, mnésicos, comportamentales y afectivos que facilitan un funcionamiento adaptativo (Barkley, 2001). Otro rasgo representativo de este constructo radica en su independencia del “input” puesto que el funcionamiento ejecutivo se nutre de información proveniente de sistemas de entrada (diferentes modalidades sensoriales), procesamiento (atención, memoria o emociones) y salida (programas motores) (Verdejo-García & Bechara, 2010). Finalmente, la función ejecutiva destaca por su cualidad adaptativa pues los mecanismos ejecutivos emergen para disminuir la incertidumbre del entorno (García-Molina et al., 2007). Sin embargo, el estudio de la FE y la organización de sus mecanismos ejecutivos entraña dificultades inherentes debido a la falta de una definición operacional unívoca y explícita (Ambrosini et al., 2019). La naturaleza multifacética de este fenómeno interfiere considerablemente tanto en su evaluación como en su cuantificación (Friedman & Miyake, 2017; García-Molina et al., 2007; Lezak, 1982; Tirapu-Ustárrroz, 2007; Verdejo-García & Bechara, 2010). Esta falta de precisión en la estimación de la FE, debida a su confluencia con otros procesos cognitivos no ejecutivos, se conoce como el fenómeno de la impureza de la tarea (Burgess, 2004).



En relación a los correlatos neurológicos que sustentan los mecanismos ejecutivos, la investigación se ha centrado en el lóbulo frontal al constituir la región del cerebro con un mayor desarrollo filogenético y ontogenético más reciente (Fuster, 2008; Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). En un sentido amplio, la Corteza Prefrontal (CPF) es una corteza ejecutiva que representa una estructura clave que integra diversas modalidades de información por lo que ninguna de sus partes desempeña una función específica por sí misma (Fuster, 2015). Por lo que las FE u operaciones de la corteza prefrontal consisten en la utilización de ese sustrato para la adquisición de nueva memoria perceptiva y ejecutiva así como para la planificación, toma de decisiones, consecución de metas, razonamiento y lenguaje (Fuster, 2015; Kluwe-Schiavon et al., 2020). De acuerdo a la estructura anatómica, existen tres subdivisiones dentro de la corteza prefrontal. La primera subdivisión es el área ventromedial (CPFvm) o cíngulo anterior comprende las áreas 8, 9, 10, 11, 12, 24 y 32 de Brodmann (Fuster, 2002). Tanto la parte orbital como medial están conectadas con el tálamo medial, el hipotálamo, la amígdala y la corteza temporal límbica medial y el hipocampo que constituye el sustrato anatómico implicado en la conducta emocional, instintiva y afectiva (Damasio, 1998; Fuster, 2008). Se trata de un área que monitorea la información en tareas ejecutivas y gestiona el control inhibitorio (Fuster, 2015). Las lesiones en CPFvm implican pobre rendimiento en tareas que involucran una toma de decisiones (Verdejo-García & Bechara, 2010). La segunda subdivisión contiene la región dorsolateral (CPFdl) comprende las áreas 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46 y la superior 47 de Brodmann (Fuster, 2002). Se encuentra conectada con el tálamo lateral, el núcleo caudado dorsal y la neocorteza (Fuster, 2008). Es una área vinculada con el procesamiento de información cognitiva, la fluidez verbal, la planificación, la flexibilidad y la memoria de trabajo (Panikratova et al., 2020). Las lesiones en la CPFdl han sido comúnmente relacionadas con importantes alteraciones que se manifiestan a

través de falta de flexibilidad cuyo máximo exponente se manifiesta en las conductas perseverativas. Además, se encuentra implicada en la manipulación de la información por lo que estas lesiones conllevan importantes deterioros en atención, planificación e integración temporal de la conducta (Delgado-Mejía & Etchepareborda, 2005). La tercera subdivisión es la corteza orbitofrontal (CFO) que integra las zonas ventrales 10, 11, 13, 47 de Brodmann (Fuster, 2002). Se trata de una región comúnmente vinculada a la organización temporal de acciones dirigidas a metas, control de las emociones y cognición social (Damasio, 1998). Concretamente, las lesiones en la Corteza Prefrontal orbitofrontal (CPO) junto con la Corteza Cingulada anterior (ACC) pueden dar lugar a alteraciones en el comportamiento social y motivacional (Delgado-Mejía & Etchepareborda, 2005).

En las últimas décadas se ha constatado que, pese a que la CPF desempeña un papel destacado, el funcionamiento ejecutivo depende de un sistema neural distribuido a través de estructuras corticales, estructuras paralímbicas (hipocampo, amígdala o ínsula) y basales (ganglios basales y tronco cerebral) (Cristofori et al., 2019; Feng et al., 2016). Además, cabe destacar el rol fundamental de determinados neurotransmisores como la Dopamina en el funcionamiento ejecutivo al desempeñar un papel clave en el control inhibitorio durante los procesos de toma de decisiones (Kluwe-Schiavon et al., 2020). Por ejemplo, se ha demostrado que los cambios de neuroplasticidad observados en neuronas dopaminérgicas asociados con la exposición a drogas puede conllevar a un menor rendimiento ejecutivo representado por un bajo control inhibitorio (Volkow et al., 2017).

En resumen, las interpretaciones de las lesiones cerebrales han sido motivo central de atención neuropsicológica, desde los estudios más descriptivos enfocados en la búsqueda de arquetipos con un cuadro sindromático asociado, hasta los estudios que

aplican técnicas de neuroimagen centrados en la búsqueda de patrones de conectividad funcional que adviertan de las posibles diferencias individuales en el funcionamiento ejecutivo. Como uno de los potenciales objetivos de la neuropsicología es comprender la complejidad de la FE, concebida como un marcador múltiple con diversos componentes, se requiere una metodología de evaluación lo suficientemente amplia que permita su articulación.

## **2. Modelo trifactorial de Miyake.**

La falta de consenso que rodea la conceptualización del multifacético constructo de la función ejecutiva explica la proliferación de modelos teóricos en la literatura científica. A pesar de que los diversos paradigmas teóricos identifican diferentes componentes ejecutivos, todos los modelos teóricos aluden a la potencial capacidad de la FE para anticipar y establecer metas, por lo que las propuestas teóricas no se contradicen entre sí, sino que se complementan (Echavarría, 2017). En este apartado se concretan las líneas generales de la propuesta teórica que hemos tomado como referente: el modelo trifactorial de Miyake. La propuesta de Miyake et al. (2000) se encuadra entre los modelos teóricos más populares y respaldados científicamente (Bauselas, 2014; Dias et al., 2015). Además, la metodología en la que se respalda este modelo, el análisis factorial confirmatorio, ha sido respaldada por diversos autores (Ambrosini et al., 2019). Tanto su propuesta seminal junto con sus revisiones posteriores basadas en el paradigma de unidad/diversidad (Friedman & Miyake, 2017; Miyake & Friedman, 2012) pretenden perfilar los componentes del funcionamiento ejecutivo.

En el modelo Miyake (2000) se define la FE como un constructo cognitivo de orden superior que involucra diversos procesos para orientar la conducta a objetivos. El modelo de la hipótesis de partida considera tres componentes centrales de la FE: la inhibición, el cambio y actualización. La *inhibición* de respuesta implica la capacidad de inhibir una respuesta automática o dominante. Por su parte, la *actualización* implica la representación de la memoria de trabajo que comprende una manipulación de la información actual. Mientras que el componente *cambio/flexibilidad* hace referencia a la habilidad para alternar entre diferentes tareas o estados cognitivos (Miyake et al., 2000). Para la evaluación de cada componente emplearon un conjunto de nueve tareas neuropsicológicas clásicas tales como Plus-Minus Task (Jersild, 1927), Number-Letter Task (Rogers & Monsell, 1995), Local-Global Task (Navon, 1977), Keep Track Task (Yntema, 1963), Tone Monitoring Task (Larson et al., 1988), Letter memory task (Morris & Jones, 1990), Antisaccade Task (Roberts et al., 1994), Stop-signal Task (Logan, 1994) y Stroop Task (Stroop, 1935).

Con el objetivo de lidiar con el problema de impureza de la tarea y comprobar el ajuste de los datos al modelo emplearon el método estadístico de las variables latentes o análisis confirmatorio que captura la varianza común a través de múltiples medidas. Se trata de un modelo estadístico que, ante una serie de relaciones entre variables, estima los factores comunes (Tirapu-Ustárruz et al., 2018). Los resultados del análisis confirmatorio, aplicado a los datos de una muestra de ciento treinta y siete universitarios, revelaron la existencia de los tres factores propuestos, independientes y diferenciados entre sí, aunque moderadamente correlacionados. (Verdejo-García & Bechara, 2010).

En los últimos años, numerosas aportaciones han nutrido y reformulado esta investigación seminal (Friedman & Miyake, 2017; Lehto et al., 2003; Miyake &

Friedman, 2012). Una de las variaciones más destacadas se encuadra dentro del paradigma unidad/diversidad (Friedman et al., 2008) propuesto posteriormente por los autores. En este estudio a través de un modelo de relaciones estructurales plantearon un primer modelo jerárquico donde los tres componentes (*inhibición, actualización y cambio*) cargaban en un factor común subyacente que integraba los tres componentes. Sin embargo, al modificar el modelo en una estructura de factores anidados, el factor específico de *inhibición* se explica por la varianza latente común de la FE. Una posible interpretación de este hecho contempla que la inhibición de respuestas prepotentes quizás dependa particularmente de otros procesos que son fundamentales para las tres funciones ejecutivas o que la inhibición representaría un componente unificador del control ejecutivo.

En resumen, se desprende que la FE representa un constructo psicológico caracterizado por la ausencia de acuerdo sobre su estructura multidimensional (Anderson, 2008). La ausencia de claridad acerca de la organización de sus componentes, así como su contribución parcial o global a la solución de cada tarea, comprometen la validez y la generalización de los resultados. Por eso el objetivo de algunos investigadores se ha centrado en comparar los diferentes modelos teóricos a fin de subsanar estas limitaciones. A saber, Dias et al. (2015), a través del método estadístico de ecuaciones estructurales, compararon los modelos más respaldados por la literatura científica: Friedman y Miyake (2012), Miyake (2000) y Diamond (2013) a partir de una matriz de correlaciones entre instrumentos que evalúan diferentes aspectos de cada capacidad. Concluyendo que el modelo de Miyake (2000) sigue siendo el más satisfactorio pues todos los valores beta fueron significativos (Dias et al., 2015). Asimismo, pese a la diversidad de conceptualizaciones teóricas, los procesos ejecutivos *inhibición, cambio/flexibilidad y*

*actualización* integran los componentes ejecutivos comúnmente encontrados en modelos factoriales, incluso en muestra preescolar (Tirapu-Ustárrroz et al., 2018), y constituyen tres factores centrales fácilmente operacionales (Bauselas, 2014) recogidos por el modelo inicial de Miyake et al., (2000).

### **3. Alteraciones ejecutivas asociadas al tabaquismo.**

El abuso y la dependencia del tabaco se ha asociado con alteraciones en el funcionamiento ejecutivo debido a la progresiva desregulación del sistema de recompensa cerebral (Gustavson et al., 2017). A grandes rasgos, las entradas de dopamina promovidas por la sustancia psicoactiva al área prefrontal afectan a varios comportamientos complejos, incluidas la memoria de trabajo, el aprendizaje de nuevas asociaciones y la memoria a corto plazo (de Kloet et al., 2015). Tanto la investigación conductual como la aproximación neuronal han ambicionado esclarecer la relación causal entre funcionamiento ejecutivo y tabaquismo crónico tratando de indagar un patrón ejecutivo vinculable al abuso.

En tabaquismo, la investigación conductual se ha centrado comúnmente en estudios prospectivos longitudinales que pretenden documentar posibles cambios en la función ejecutiva vinculados al uso de esta sustancia. Pese a la diversidad de conceptualizaciones teóricas previamente mencionada, existe cierto consenso en considerar la *inhibición*, el *cambio/flexibilidad* y la *actualización* como los componentes ejecutivos nucleares que concitan mayor interés científico (Anderson, 2010; Diamond, 2013; Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000; Tirapu-Ustárrroz et al., 2018). Sin embargo, la mayoría de estudios en tabaquismo se han enfocado en estudiar los componentes por separado, centrándose especialmente en los componentes de *inhibición*

y *actualización* (Kim-Spoon et al., 2017). No obstante, cabe destacar el estudio de Flaudias et al. (2016) que, tomando como referencia el modelo de Miyake et al. (2000), exploraron la influencia de las tres funciones ejecutivas (inhibición, actualización y cambio) en el nivel de dependencia [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)] y deseo [The Tobacco Craving Questionnaire (TCQ 12; Berlin et al., 2010)] en una muestra de fumadores moderados (Fagerström >3) y severos (Fagerström ≥7). Utilizaron una tarea Stroop (Golden, 1976) y la prueba de Hayling (Burgess & Shallice, 1996) como medidas de inhibición, “Trail Making Test” (TMT; Vickers et al., 1996) como medida de cambio y la prueba “N-back” (Kirchner, 1958) para la actualización. Los resultados mostraron puntuaciones de actualización más altas en fumadores moderados, mientras que los fumadores severos presentaban menores capacidades de inhibición. La inhibición (prueba de Hayling) resultó el mejor predictor de la severidad de dependencia, mientras el resto de variables y el deseo no constituían predictores significativos. Por lo que los autores apoyan la hipótesis de la disfunción de la CPF en fumadores, específicamente una disfunción CPFdl que afectaría a las capacidades inhibitorias en los fumadores severos.

A continuación, tomando en consideración los componentes descritos en el modelo trifactorial de Miyake et al. (2000), abordaremos las aportaciones empíricas más relevantes de los componentes ejecutivos, que son de interés en este trabajo, en la investigación del tabaquismo.

### **3.1 Inhibición.**

La *inhibición*, o control inhibitorio, se define como “*la capacidad de inhibir una respuesta automática o dominante*” (Miyake et al., 2000). Las tareas neuropsicológicas

comúnmente utilizadas para evaluar la inhibición son: “Stroop Task” (Stroop, 1935), “Go/NoGo” (Donders, 1969), “Stop-signal Task” (Logan, 1994), “Simon Task” (Simon & Small, 1969), “Flanker Task” (Eriksen & Schultz, 1979) y “Descuento demorado” (Tirapu-Ustárrroz & Luna Lario, 2008). La disparidad de medidas instrumentales apoya la premisa de que la inhibición puede descomponerse tanto en una respuesta de carácter cognitivo o en una manifestación de naturaleza motora. Pese a la multiplicidad de sus formas, la inhibición se asocia con la conectividad funcional de la CPFdl (Kluwe-Schiavon et al., 2020; Panikratova et al., 2020).

En tabaquismo, la capacidad de inhibición representa un factor etiológico clave dentro del ámbito de las adicciones. Por esta razón diversos investigadores han explorado su papel en la dependencia nicotínica y las alteraciones derivadas del consumo crónico de tabaco (Billieux et al., 2010; Detandt et al., 2017; Kräplin et al., 2019; Luijten et al., 2016; Masiero et al., 2019) así como en la adherencia al tratamiento de deshabituación tabáquica y su implicación en las recaídas (Harvanko et al., 2019; Luijten et al., 2016). En este sentido, el estudio de Billieux et al. (2010) ha sido un referente al examinar si las diferencias en las capacidades de inhibición predecían el nivel de dependencia a la nicotina en una muestra de fumadores moderados (Fagerström >3). La muestra total de 50 fumadores estaba compuesta por 28 mujeres y 22 hombres, con una media de edad 25,6 años. Las medidas utilizadas para este estudio fueron el Test de dependencia a la nicotina de Fagerström [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], el Cuestionario de Craving [The Tobacco Craving Questionnaire (TCQ 12; Berlin et al., 2010)] y una tarea de control inhibitorio (Go/NoGo). Los resultados reportaron una relación significativa entre variables donde menores capacidades inhibitorios (Tiempos de reacción Go/NoGo) se asociaban con mayor nivel



de dependencia (FTND). Los análisis de regresión revelaron que el control inhibitorio junto con la edad constituía predictores significativos de la dependencia nicotínica en fumadores moderados. Además, una menor capacidad de inhibición (evaluada con la tarea Go/NoGo) predecía el nivel de dependencia a la nicotina más altos, así como una mayor tasa de consumo de cigarrillos diarios. Por otra parte, Luijten et al. (2016) examinaron la asociación entre recaídas y reanudación del hábito de fumar con medidas neurocognitivas de control cognitivo, así como de procesamiento atencional (reactividad a señales de fumar) en fumadores. Partiendo de un estudio previo (Luijten et al., 2011) donde encontraron que los fumadores, a diferencia del grupo control, presentaron dificultades en inhibición de respuesta (Go/NoGo). Diseñaron un estudio esperando que un bajo control inhibitorio y errores en el procesamiento estarían asociados con un aumento de recaídas. La muestra final estuvo compuesta por 62 participantes, de los cuales el 62% eran mujeres y el 38% hombres, con un rango de edad entre 18 y 70 años. Los fumadores realizaron la tarea de Eriksen Flanker (Eriksen & Schultz, 1979) para evaluar los errores de procesamiento, una tarea “Go/NoGo” (Luijten et al., 2011) como medida del control inhibitorio y una tarea de reactividad de la señal a través del visionado de imágenes neutras y relacionadas con metas de tabaco, mientras se registraba la actividad cerebral. Además, realizaron un seguimiento a los 4, 8 y 12 meses para comprobar a los participantes que reanudaban el hábito. Los resultados mostraron que el control inhibitorio, a diferencia de las otras variables evaluadas, está relacionado con mayor riesgo de recaídas. Por otra parte, la principal medida conductual que refleja el procesamiento del error (tarea de Eriksen) se asocia con un aumento del consumo de tabaco a lo largo del tiempo tras un primer intento de abandono del hábito. En la misma línea, Detandt et al. (2017) exploraron las diferencias en la capacidad inhibitoria y el procesamiento de señales relacionadas con fumar entre fumadores moderados

(Fagerström >3), fumadores severos (Fagerström ≥7) y no fumadores. La muestra estuvo compuesta por 60 participantes con una media de edad de 30,8 años, los cuales se dividieron en no fumadores (n=28), fumadores severos (n=17) y fumadores moderados (n=15). Las variables analizadas en el estudio fueron el nivel de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], el deseo [The Tobacco Craving Questionnaire (TCQ 12; Berlin et al., 2010)], la deseabilidad social [The Marlowe-Crowne Social Desirability scale (MCDS; Crowne & Marlowe, 1960)], la impulsividad [Impulsive Behaviour Scale (UPPS; Whiteside & Lynam, 2003)] y las capacidades inhibitorias con una tarea “Go/NoGo” elaborada por los autores donde se intercalaban palabras neutras con palabras relacionadas con el tabaco. Los resultados confirmaron que los fumadores cometerían más errores en la tarea “Go/NoGo”. Sus tiempos de reacción (TR) ante señales de tabaco eran más cortos por lo que los autores sugieren una tendencia de aproximación a señales de tabaco. Además, el análisis de regresión reportó que el tiempo de reacción en la tarea “Go/NoGo”, durante la condición relacionada con fumar, predecía significativamente el nivel de dependencia nicotínica (evaluado a través de FTND). Por otra parte, los fumadores severos mostraron tiempos de respuesta más rápidos y menos falsas alarmas en “Go/NoGo” que los moderadamente dependientes.

Como se ha aludido previamente, el consumo crónico desencadena cambios en la neuroplasticidad dopaminérgica del estriado y el mesencéfalo que promueven la reactividad hacia señales de la droga al tiempo que debilitan la autorregulación (Volkow & Morales, 2015). Este sesgo atencional hacia señales de la droga puede considerarse una medida de procesos cognitivos implícitos en la adicción. Implicando no exclusivamente un proceso de atención selectiva sino también problemas en el control inhibitorio, por lo

que los fumadores con bajo control inhibitorio podrían verse particularmente afectados por el sesgo hacia las señales de fumar (Luijten et al., 2016). En este sentido, Masiero et al. (2019) investigaron la presencia de déficits inhibitorios y de sesgo atencional en fumadores (n= 98), exfumadores (n= 102) y no fumadores (n= 45). La muestra total estuvo compuesta por 245 participantes, de los cuales el 50,6% fueron hombres y el 49,9% mujeres, con un rango de edad entre 18 a 65 años. Las variables de interés de este estudio fueron la reacción afectiva al castigo/recompensa [Behavioral Inhibition System-Behavioral Approach System (BIS-BAS; (Carver & White, 1994)], el nivel de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], la impulsividad autoinformada [Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al., 1995)] y las capacidades inhibitorias empleando la “Tarea Emocional Stroop de Humo” (Waters et al., 2003) y una tarea “Go/NoGo”. Los resultados reflejan que, a pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en el rendimiento de las tareas, los fumadores y ex fumadores eran significativamente más lentos en la tarea basada en el paradigma Stroop, confirmándose la presencia de un sesgo hacia las señales de fumar (tarea Stroop) tanto en fumadores como en ex fumadores. Además, los fumadores presentan una correlación significativa entre los niveles de impulsividad (BIS-11) y el rendimiento Go/NoGo. Por lo que los autores interpretan que las señales asociadas a la droga pueden afectar las capacidades inhibitorias de los fumadores en contextos específicos. En la misma línea, Kräplin et al. (2019) evaluaron la toma de decisiones y el control inhibitorio en fumadores tras el visionado de imágenes relacionadas con fumar. A través de un estudio transversal con diseño 2x2 compararon fumadores y no fumadores con la condición de imágenes neutras frente imágenes relacionadas con fumar. La muestra total compuesta por 60 participantes con un rango de edad entre 18 y 55 años, se dividió en fumadores (n= 27) y no fumadores (n= 33). Todos

los participantes fueron evaluados con una tarea de descuento demorado (Kräplin et al., 2014) a través de un paradigma de ganancia a corto plazo o demorada y con una tarea “Go/NoGo” para evaluar el control inhibitorio. Los hallazgos evidenciaron que los fumadores, tras visionar las imágenes relacionadas con fumar, mostraron un mayor descuento por demora. Con respecto al control inhibitorio, los fumadores fueron más rápido en contestar tras la exposición a imágenes relacionadas con fumar (tiempos de reacción Go/NoGo) pero no aumentaron la tasa de falsas alarmas. En este sentido, los fumadores reaccionaban de modo diferente después de imágenes relacionadas con tabaco exhibiendo menores tiempo de reacción después de las señales relacionadas con fumar respecto a los no fumadores. Por lo que los autores sustentan que las señales relacionadas con fumar promueven cambios en la toma de decisiones ya que aumentaban la atención y, por ende, la aproximación motivacional.

En relación a la adherencia al tratamiento, Harvanko et al. (2019) examinaron la relación entre el comportamiento impulsivo y los resultados del tratamiento de manejo de contingencias para los fumadores adolescentes, planteando que las medidas del comportamiento impulsivo se asociarían con peores resultados del tratamiento. La muestra estuvo compuesta por 189 adolescentes, de los cuales el 49,7% fueron mujeres y el 50,3% hombre, con un rango de edad entre los 15 y los 18 años. En el estudio se evaluó a todos los participantes con el test de dependencia nicotínica [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], una tarea de Go/Stop Task [(GST; Dougherty et al., 2003)]; una tarea de descuento demorada (Richards et al., 1999), impulsividad atencional [Prueba de rendimiento continuo de Conners-II (CPT-II; Conners, 2004)] e impulsividad rasgo [Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al., 1995)]. Por último, se utilizó un sistema de monitoreo del nivel oxígeno en sangre para

verificar las mediciones de CO. Los resultados de este estudio mostraron que un mayor descuento por demora se asoció con una peor adherencia al tratamiento y menores reducciones en los niveles de CO. Las medidas de inhibición del comportamiento y lapsus de atención no fueron predictivas de los resultados del tratamiento, mientras que el comportamiento impulsivo autoinformado no tuvo un efecto claro después de los análisis post-hoc. Concluyendo que mayores tasas de respuesta demorada se asociaban a una peor adherencia al tratamiento y por ende más dificultad para reducir su tasa de nicotina.

Tomados en conjunto estos estudios, la evidencia empírica demuestra que la capacidad de inhibición de respuesta constituye un factor decisivo en los procesos adictivos. Esta alteración del componente inhibitorio en fumadores se encuentra mediada por las alteraciones en la toma de decisiones que persiguen la búsqueda de recompensas y comportamientos que probablemente implicarán consecuencias adversas en el futuro (Dinh-Williams et al., 2014).

### **3.2 Actualización o Memoria de Trabajo.**

La actualización implica la *“revisión, monitorización y edición de la información contenida en la memoria de trabajo”* (Miyake et al., 2000). La actualización y manipulación de contenidos de memoria de trabajo han sido ampliamente vinculados con la activación CPFdm (McClernon et al., 2015). Las tareas neuropsicológicas comúnmente utilizadas para evaluar actualización o memoria de trabajo son: “Dígitos” y “Letras y Números” [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)], “N-back Task” (Kirchner, 1958) y Paradigma Stenberg (Tirapu-Ustárrroz & Luna Lario, 2008).

La investigación empírica evidencia que a pesar de que la administración controlada de nicotina promueve mejoras en la actividad funcional de regiones tradicionalmente asociadas a la atención y la memoria de trabajo, especialmente en colectivos distinguidos por un sistema colinérgico alterado o una disfunción subyacente de nAChR (Gandelman et al., 2018; Heishman et al., 2010; McCorkindale et al., 2016; Newhouse et al., 2012), la exposición crónica a la nicotina registra modificaciones en la funcionalidad y la coordinación cerebral comprometiendo procesos cognitivos subordinados a dichas estructuras (Durazzo et al., 2010). En este sentido, diversos estudios (Conti et al., 2019; Harakeh et al., 2012; Hu et al., 2018; Sutherland et al., 2011; Wagner et al., 2013) han puesto de manifiesto que el tabaquismo crónico se asocia con déficits cognitivos que bien predisponen al inicio y/o mantenimiento del hábito (Lydon et al., 2014), bien son consecuencia del impacto pernicioso del tabaco y su neurotoxicidad (Sutherland et al., 2016; Swan & Lessov-Schlaggar, 2007).

Entre los estudios más citados por la literatura científica destaca la investigación de Sutherland et al. (2011) donde evaluaron el efecto de la nicotina en el rendimiento de tareas demandantes de funciones ejecutivas a través de una tarea de memoria de trabajo en una muestra de fumadores (n=30) y no fumadores (n=27) con un rango de edad entre 19 y 49 años. Además, durante una sesión separada en un día diferente, exploraron el impacto de la nicotina en el funcionamiento cerebral comparando una condición de privación (fumadores con 1h de abstinencia) con una condición de saciedad gracias a la administración de un parche de nicotina (21mg /24h). Todos los participantes realizaron una tarea de función ejecutiva que requería tanto el mantenimiento como el cambio simultáneo del foco de atención, aislando así la asignación de recursos de atención dentro de la memoria de trabajo, siendo las variables de interés los tiempos de reacción y el

porcentaje de falsas alarmas. La tarea se realizó durante la exploración por resonancia magnética funcional de los participantes. Los hallazgos de neuroimagen reflejaron que los fumadores mostraron una mayor activación sostenida en la corteza prefrontal medial y lateral durante la ejecución de la tarea. Por lo que los autores interpretaron el aumento de la actividad frontal registrada en fumadores como un reflejo de la necesidad de aumentar y movilizar recursos cognitivos para poder ejecutar satisfactoriamente tareas que requieren control y supervisión de la memoria de trabajo. Por su parte, Harakeh et al (2012) exploraron la asociación entre la funcionalidad neurocognitiva y tabaquismo en adolescentes a través de un estudio prospectivo, planteando la hipótesis de que un deficitario funcionamiento neurocognitivo implicaría una mayor probabilidad de iniciarse en el consumo de tabaco y de persistir en el consumo diario de tabaco. La muestra total compuesta por 1797 participantes, de los cuales el 50,8% eran mujeres y el 49,2% hombres, con un rango de edad de 11 a 18 años, fueron evaluados al inicio del estudio por una batería de funcionamiento neuropsicológico [Amsterdam Neuropsychological Tasks (TRAILS; De Sonneville, 1999)] que examinaba los principales aspectos del funcionamiento cognitivo (inhibición de respuestas predominantes, memoria de trabajo, atención sostenida, búsqueda visoespacial y velocidad de procesamiento), mientras que el tabaquismo se evaluó a través de un autoinforme ad hoc en dos etapas posteriores. Los resultados estadísticos reportaban que habilidades inhibitorias y atencionales pobres aumentaban la probabilidad de iniciar el hábito de fumar, lo que corroboraba la premisa de que una atención deficiente representa un factor de riesgo tanto para el inicio del consumo de tabaco como para el consumo diario. Posteriormente, Wagner et al. (2013) examinaron el perfil cognitivo de fumadores (n=1002) y no fumadores (n= 1161) con el objetivo de comprobar si los fumadores exhibían déficits cognitivos asociados al consumo crónico de tabaco planteando. La muestra total estuvo compuesta por 2163

participantes, 57,8% mujeres y 42,2% hombres, con un rango de edad entre los 18 y 65 años. Todos los participantes fueron evaluados teniendo en cuenta seis dominios neurocognitivos. El primero fue la memoria episódica [Prueba auditiva de aprendizaje verbal (AVLT; Helmstaedter et al., 2001)], el segundo la atención visual [Trail Making Tests (TMT; Reitan, 1958)] y símbolo de dígitos [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)], el tercero fue la fluidez verbal (tarea de fluidez de letras S, A, B y N), el cuarto la memoria de trabajo evaluada con Digit-span [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)] y la secuencia de números (Gold et al., 1997), el quinto dominio fue la impulsividad [The Continuous Performance Test (CPT-IP; Cornblatt et al., 1988)] y el sexto la interferencia con una tarea “Stroop” (Stroop, 1935). Además, los fumadores fueron clasificados en función de la dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)] dividiéndolos en fumadores moderados (Fagerström >4), fumadores severos (Fagerström ≥4). Los resultados mostraron déficits significativos en atención visual (evaluada a través de TMT y Dígitos WAIS) así como en impulsividad (evaluado con el CPT-IP) en fumadores con respecto a los no fumadores. Por lo que los autores aluden a la presencia de déficits moderados y específicos en la atención visual de los fumadores. Además, no se evidenciaron diferencias significativas entre fumadores moderados y severos por lo que estos déficits atencionales no podían atribuirse a la cantidad de cigarrillos fumados. En la misma línea, Hu et al. (2017) examinaron la relación entre tabaquismo y rendimiento cognitivo en memoria de trabajo en una muestra de varones fumadores (n=98) y no fumadores (n=115), con un rango de edad entre 16 y 20 años. Todos los participantes fueron evaluados con los subtests de información, aritmética y dígitos [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)] y con el cuestionario de sintomatología ejecutiva [Dysexecutive Questionnaire (DEX; Bodenbunrg & Dopsflaff,



2008)]. Además, a los fumadores se les midió su nivel de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)]. Los resultados demostraron que los fumadores reportaron menor rendimiento en los subtests de aritmética y dígitos (evaluado a través del WAIS) con respecto a los no fumadores y que estas diferencias entre grupos no se explicaban por el nivel de dependencia. Asimismo, se encontró una correlación directa entre las puntuaciones de Dígitos (condición orden inverso) y la edad de inicio de fumar. Por otra parte, los fumadores presentaron un bajo funcionamiento ejecutivo general (evaluado a través del DEX) con respecto a los no fumadores. Por último, el metaanálisis realizado por Conti et al. (2019) examinó los diferentes estudios, longitudinales y transversales, centrados en analizar la asociación del tabaquismo crónico y sus consecuencias cognitivas (impulsividad cognitiva, no planificada, atención, inteligencia, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo y flexibilidad) entre fumadores y no fumadores. De los 24 artículos identificados a partir de las 62 búsquedas iniciales, los autores encontraron una asociación transversal entre el consumo crónico de tabaco y un declive en áreas cognitivas como la impulsividad (cognitiva y no planificada), la flexibilidad cognitiva, la atención, la inteligencia y la memoria a corto y a largo plazo. Además, encontraron que el mayor efecto se detectó en el dominio de impulsividad cognitiva de los fumadores, entendido como la tendencia a la impulsividad y a devaluar las recompensas a largo plazo a favor a las inmediatas.

En resumen, las evidencias empíricas expuestas coinciden con la hipótesis funcional-estructural (Sutherland et al., 2016) que declara una superposición de los efectos funcionales favorables de la administración aguda de nicotina a efectos estructurales y cognitivos nocivos del tabaquismo crónico.

### 3.3 Cambio o Flexibilidad Cognitiva

El componente de cambio, o flexibilidad cognitiva, se define como la capacidad de “*cambiar entre múltiples tareas, operaciones y conceptos mentales*” (Miyake et al., 2000). En la misma línea, Diamond (2013) especifica este componente ejecutivo como la “*capacidad para cambiar de perspectiva espacial o interpersonal*”. Por lo que el componente de cambio exige cierto grado de flexibilidad cognitiva para ajustarse a los potenciales cambios, demandas o prioridades (Diamond, 2013). Las tareas neuropsicológicas comúnmente utilizadas para evaluar la flexibilidad son: “Test de Categorías Wisconsin” (Grant & Berg, 1948), “Iowa Gambling Task” (IGT; Bechara et al., 1994), “Kirby Delay Discounting” (Kirby et al., 1999), “descuento demorado” (Tirapu-Ustárriz & Luna Lario, 2008). Como apuntábamos previamente, las tareas que evalúan la FE demandan la intervención simultánea de múltiples procesos ejecutivos (Burgess, 2004; Friedman & Miyake, 2017), por este motivo las tareas basadas en el paradigma de “descuento por demora” han sido comúnmente utilizadas para evaluar tanto del componente de flexibilidad como el componente de inhibición (Harvanko et al., 2019; Krishnan-Sarin et al., 2007). La premisa básica de este tipo de tareas consiste en un proceso cognitivo que permite la comparación y la elección de valores de inmediato o demorado uso (Richard & Moustafa, 2020). La capacidad de estimación entre coste-beneficio reside en la CPFvm (Moustafa, 2020).

A pesar del amplio reconocimiento e interés científico que concita este componente ejecutivo, se trata de un dominio poco explorado en los fumadores (Flaudias et al., 2016). No obstante, un número limitado de estudios (González-Roz et al., 2019; López-Torrecillas et al., 2014; Sheffer et al., 2014) sostienen que representan un potencial predictor de la adherencia al tratamiento de deshabituación tabáquica y se asocia

con el consumo habitual de tabaco (Assis et al., 2019). Puesto que el uso continuado de droga erosiona la funcionalidad cerebral requerida para la autorregulación cognitiva y conductual lo que propicia los comportamientos impulsivos e inflexibles (Volkow et al., 2017).

En primer lugar, cabe destacar el estudio de Sheffer et al. (2012) donde examinaron la capacidad predictiva de diferentes variables psicológicas del riesgo de recaída en fumadores que habían realizado un tratamiento cognitivo-conductual para dejar de fumar. La muestra estuvo compuesta por 190 participantes, de los cuales el 47% eran hombres y el 53% mujeres, con un rango de edad entre 18 y 30 años. Las variables analizadas en el estudio fueron el nivel de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], el nivel de estrés percibido [Perceived Stress Scale (PSS; Cohen et al., 1983)] junto con el nivel de impulsividad rasgo [Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al., 1995)] y cognitiva a través de una tarea de Descuento Demorado (Logue, 1988). Para analizar la capacidad de las variables independientes en el riesgo de recaída después del tratamiento, utilizaron regresiones de Cox para modelar los días de recaída. Los resultados de este estudio evidenciaron que el descuento por demora demostró la asociación más fuerte con la recaída. Además, la puntuación en la tarea de descuento demorado y la impulsividad rasgo (BIS-11) mostraban asociaciones más fuertes con los días para la recaída que las medidas de dependencia de la nicotina y nivel de estrés. En la misma línea, López-Torrecillas et al. (2014) analizaron la capacidad predictiva de diferentes medidas temperamentales y neurocognitivas para pronosticar las recaídas en fumadores adscritos a un programa de deshabitación tabáquica. La muestra total compuesta por 140 fumadores, donde el 55% eran hombres y el 45% mujeres, con un rango de edad entre 18

a 65 años, realizó una entrevista semiestructurada para fumadores (López-Torrecillas, 1996) y el test de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)]. Otras medidas utilizadas fueron la escala de impulsividad autoinformada [Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al., 1995)], el cuestionario de personalidad de Cloninger [Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R; Cloninger et al., 1993)], una tarea “Go/NoGo” (Verdejo-García et al., 2007), la tarea de descuento demorado (Kirby et al., 1999) y una tarea de toma de decisiones [Iowa Gambling Task (IGT; Bechara et al., 2005)]. Asimismo, tras finalizar el programa de deshabituación tabáquica cognitivo conductual, se les realizó un seguimiento a los tres, seis y doce meses para comprobar su estado. Los resultados del estudio reflejaron que puntuaciones altas en el cuestionario de temperamento (evaluado con TCI-R), la impulsividad no planeada (BPI) y peor rendimiento en la tarea de toma de decisiones (IGT) predijeron mayores recaídas en etapas posteriores del tratamiento. Por lo que una toma de decisiones marcada por una impulsividad hacia las recompensas junto con determinadas dimensiones temperamentales (búsqueda de novedad y dependencia de la recompensa) representan factores que precipitan a la probabilidad de recaída. Más recientemente, González-Roz et al. (2019) exploraron la capacidad predictiva de una tarea de descuento demorado para pronosticar recaídas tras seis meses de seguimiento en fumadores que terminaron con éxito una intervención cognitivo conductual para deshabituación tabáquica. La muestra total compuesta por 188 participantes, de los cuales el 64,4% eran mujeres y el 35,6% hombres con un rango de edad de 18 a 65 años, fueron evaluados de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], ansiedad [State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, 2010)], depresión [Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1961)] y con una tarea de “Descuento demorado” diseñado por el estudio. El modelo de

regresión logística reportó que una mayor puntuación en descuento por demora, menor edad, más intentos previos en dejar de fumar y mayor dependencia (evaluado por el FTND) se asociaron con mayor riesgo de recaída en el seguimiento de seis meses. Por lo que la preferencia por recompensas inmediatas se asocia con un mayor riesgo de recaída en fumadores. Además, los fumadores más jóvenes tenían más probabilidad de recaer en el seguimiento. Por su parte, Assis et al. (2019) evaluaron la influencia de diferentes dominios ejecutivos como predictores del consumo de tabaco y alcohol en una muestra de adolescentes. La muestra total estuvo compuesta por 239 participantes que incluía 123 hombres y 116 mujeres, con un rango de edad de 11 a 18 años. Todos los participantes fueron evaluados de dependencia a la nicotina [Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerstrom & Schneider, 1989)], adicción al alcohol [La prueba de identificación de trastornos del alcohol (AUDIT; Babor et al., 2001)] y de tareas neuropsicológicas clásicas como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST; (Grant & Berg, 1948), el Test de Atención continua (CPT-IP; Cornblatt et al., 1988)] y la Tarea de juego de Iowa (IGT; Bechara et al., 1994). Los resultados mostraron que el control inhibitorio y la flexibilidad se asociaron con el consumo de tabaco, mientras que un peor desempeño en la tarea de toma de decisiones reflejaba más probabilidad de consumir alcohol.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE TESIS**

## **1. Justificación y objetivo principal**

La epidemia del tabaquismo ocupa un lugar preeminente entre las potenciales amenazas evitables para la salud pública a nivel mundial (OMS, 2019). El tabaco representa una de las sustancias más adictivas convirtiendo al 32% de sus consumidores en dependientes (Detandt et al., 2017). La investigación sobre las consecuencias derivadas del tabaquismo crónico ha prestado especial atención a las repercusiones sobre la salud física, en detrimento de los estudios que exploran las implicaciones en la salud neuropsicológica. La exploración del funcionamiento ejecutivo en tabaquismo constituye un reto per se por diversos motivos. En primer lugar, la diversidad de definiciones que persiguen concretar el constructo de las FE son esencialmente de carácter descriptivo lo que dificulta la comprensión respecto a la etiología funcional de las actividades cognitivas que lo constituyen (Ambrosini et al., 2019; Kim-Spoon et al., 2017). Además, la falta de consenso en delimitar los componentes de la función ejecutiva junto con la falta de consenso en torno a la idoneidad de instrumentos neuropsicológicos para medir cada componente merman y condicionan la extrapolación de conclusiones (Gonçalves et al., 2019). En segundo lugar, el principal obstáculo para la evaluación de la FE surge por la propia naturaleza de la misma, es decir, cuando se manifiesta operan en paralelo otros procesos cognitivos, ya que toda tarea ejecutiva implica necesariamente procesos cognitivos concomitantes que no son necesariamente el objetivo principal de la evaluación (Friedman & Miyake, 2017). El grado de solapamiento entre la FE y otros procesos cognitivos durante la evaluación ha sido ampliamente discutido en la literatura y diversos autores aluden a ella con el conocido paradigma de la impureza de la tarea (Burgess, 2004; Friedman et al., 2008; Friedman & Miyake, 2017; Tirapu-Ustárroz, 2007; Tirapu-Ustárroz et al., 2018; Verdejo-García & Bechara, 2010). La ambigüedad generada respecto a lo que evalúa una tarea neuropsicológica, evidencia la falta de



consistencia y de delimitación a la par que obstaculiza la interpretación, minando la utilidad de los estudios previos y dejando constancia de la necesidad de nuevas herramientas de exploración de la función ejecutiva (Friedman & Miyake, 2017). Finalmente, a estos inconvenientes se añade la validación de numerosas tareas neuropsicológicas por el criterio de sensibilidad al daño del lóbulo frontal dejando al margen a la población sin deterioro cognitivo aparente (Verdejo-García & Bechara, 2010). Por esta razón, en los últimos años el concepto de validez ecológica de los instrumentos neuropsicológicos ha experimentado especial relevancia al promover la representatividad de los instrumentos neuropsicológicos. La validez ecológica implanta la necesidad de que los instrumentos muestren cierto grado de correspondencia con situaciones reales intentando predecir posibles problemas en el funcionamiento diario (Morales-Millán et al., 2021). De hecho, pruebas neuropsicológicas frecuentemente utilizadas en la práctica clínica, pese a su utilidad para detectar alteraciones, han sido criticadas por mostrarse poco representativas del mundo real (Friedman & Miyake, 2017; García-Molina et al., 2007; Verdejo-García & Bechara, 2010; Verdejo-García & Pérez-García, 2007). Pues no hay que olvidar que en la vida cotidiana es frecuente enfrentarse ante problemas no estructurados donde el contexto exige competencia y suscita temor al fracaso. Por otra parte, no se precisa la presencia de daño cerebral adquirido para que una persona manifieste un deterioro en el funcionamiento cognitivo, lo que constata reiteradamente la práctica clínica pues pone de manifiesto la existencia de alteraciones en el rendimiento ejecutivo en ausencia de afectación frontal (Bauselas, 2014; Tirapu-Ustárriz et al., 2002).

En virtud de lo expuesto, la revisión de la literatura científica en tabaquismo evidencia la disparidad de conclusiones entre los estudios empíricos acerca de los

potenciales efectos que la nicotina infringe en la cognición debido a la inconsistencia de métodos para estimar el compromiso de la función ejecutiva y las funciones cognitivas concomitantes en tabaco.

Estas limitaciones sirven de apoyo para justificar el desarrollo de evaluaciones del funcionamiento ejecutivo que aborden los componentes ejecutivos nucleares y permitan la comprensión del fenómeno del tabaquismo. Puesto que, con el propósito de ganar parsimonia e incrementar la fiabilidad de los resultados, resulta congruente ajustar la evaluación de la FE al fenómeno de las adicciones ya que difiere notablemente de otras patologías por sus peculiaridades. Esta premisa se encuentra en consonancia con otros autores que constatan que una batería de evaluación estándar resultaría contraproducente puesto que el foco de cada evaluación diferirá en relación a aspectos del contexto de evaluación, el objetivo de la evaluación y la población a la que va dirigida (Verdejo-García & Bechara, 2010a). En el caso que nos compete, la adicción a la nicotina ha demostrado ser objeto de interés per se, y más específicamente sus repercusiones en términos de salud neuropsicológica por lo que merece un abordaje específico y la creación de una metodología de evaluación y diagnóstico ajustado. Sin olvidarnos del compromiso por optimizar la validez interna respecto al constructo e incrementar la validez ecológica de las pruebas neuropsicológicas (Anderson, 2002; Verdejo-García & Bechara, 2010a). Ya que apostar por la orientación ecológica en la evaluación neuropsicológica identifica tanto los procesos cognitivos como su impacto en aspectos funcionales cotidianos (Tirapu-Ustárroz, 2007). De igual modo, esclarecer la aportación de cada componente ejecutivo en aspectos clínicos del tabaquismo permite el reconocimiento de entidades nosológicas subyacentes al mantenimiento de este comportamiento adictivo. Por lo que, dada la ausencia de medidas de valoración de las funciones ejecutivas en tabaquismo,

surge la necesidad de desarrollar una batería neuropsicológica que evalúe el compromiso de la FE en un colectivo tan específico como los consumidores de tabaco a fin de otorgar un soporte empírico que promueva el conocimiento sobre el funcionamiento neuropsicológico en fumadores. Además, a pesar de la consistente asociación entre tabaquismo crónico y alteraciones de los procesos ejecutivos, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan analizado de manera exhaustiva la existencia de deterioros específicos en el rendimiento de los diferentes componentes ejecutivos en fumadores.

## **2. Objetivo general**

La presente tesis enmarcada en el contexto de la psicología clínica persigue un doble objetivo. En primer lugar, investigar la capacidad de los componentes ejecutivos para predecir variables clínicas relevantes en el tratamiento de deshabituación tabáquica en fumadores. En segundo lugar, desarrollar una medida de funcionamiento ejecutivo en tabaquismo a partir de una selección de tareas neuropsicologías que valoren las funciones ejecutivas de *inhibición, actualización y cambio/flexibilidad*. Este doble objetivo se concreta en cuatro preguntas de investigación que se someterán a análisis utilizando un diseño mixto durante el curso de una intervención de deshabituación tabáquica, con un muestreo no aleatorio e incidental, en el que se examinan medidas prospectivas y transversales. A continuación, se presentan las preguntas de investigación junto con los objetivos específicos de la presente tesis.

## **2.1 Objetivos específicos e hipótesis**

**¿La medida auto informada de “años de adicción” es una variable adecuada para estudiar la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el mantenimiento del consumo?**

1) El **primer objetivo** se centró en determinar si la medida autoinformada *años de adicción* es una variable relevante para estudiar la relación del funcionamiento ejecutivo en el mantenimiento del consumo. Las hipótesis de partida para este estudio fueron que (I) los años de adicción al tabaco estarán asociados con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación del funcionamiento ejecutivo, y (II) en fumadores las tareas que evalúan la memoria de trabajo predecirán en mayor medida los años de adicción.

**¿Contribuyen los procesos de la función ejecutiva a la predicción de los años de adicción a la nicotina?**

2) El **segundo objetivo** fue determinar la capacidad predictiva de los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo en los años de adicción a la nicotina. Las hipótesis de partida para este estudio fueron que (I) el historial de consumo de tabaco estará relacionado con alteraciones en el rendimiento ejecutivo, (II) el nivel de severidad de la dependencia a la nicotina (FTND > 7 puntos) estará relacionado con peores rendimientos en tareas ejecutivas, y (III) el nivel de frecuencia de consumo de cigarrillos diarios estará asociado con peores rendimientos en tareas ejecutivas.

**¿Contribuyen los procesos de función ejecutiva a la predicción del riesgo de recaídas a los 12 meses en fumadores en seguimiento clínico?**

3) Para el **tercer objetivo** se trató de identificar perfiles de rendimiento ejecutivo en fumadores en seguimiento clínico y analizar la capacidad de tareas que involucran el componente inhibitorio para predecir la adherencia de los fumadores al tratamiento de deshabituación tabáquica, concretamente, en la probabilidad de recaída y en el número de recaídas en fumadores en un periodo de tiempo de 12 meses. Las hipótesis de partida de este estudio fueron que (I) los fumadores que han recaído tras 12 meses de seguimiento clínico mostrarán rendimientos ejecutivos peores en todas las tareas ejecutivas respecto a los fumadores abstinentes, y (II) la tarea ejecutiva que evalúa la inhibición de respuesta prepotente constituirá el mejor predictor de las recaídas.

**¿Es posible desarrollar una batería de funciones ejecutivas en tabaquismo a partir de medidas relevantes en investigación empírica de acuerdo a los criterios de validez ecológica?**

4) El **cuarto objetivo** consistió en desarrollar una batería específica para la evaluación de las funciones ejecutivas en fumadores que replique el modelo trifactorial de Miyake (2000). Las hipótesis de partida fueron que (I) las distintas pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación de componentes ejecutivos se agruparán en tres componentes de “actualización”, “flexibilidad/cambio” e “inhibición” descritos por Miyake et al. (2000), y (II) la batería será válida para diferenciar el rendimiento ejecutivo en función del historial de tabaquismo.

### **III. MEMORIA DE TRABAJOS**

**Estudio 1. Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos en tabaquismo.**

## **1. Fundamentación**

En comparación con el interés suscitado por otras etapas vinculadas a la dependencia nicotínica, como la abstinencia o el inicio, persiste la escasez de estudios que exploren factores vinculados al uso reiterado del tabaco. Especialmente, investigaciones que reporten acerca de la influencia de variables neuropsicológicas que perpetúen la adicción a la nicotina. Por lo que, desde el punto de vista clínico y de salud pública, resulta primordial indagar en factores asociados al mantenimiento del tabaquismo que favorezcan el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos. En este sentido, nuestro primer objetivo era determinar si la medida autoinformada *años de adicción* es una variable relevante para estudiar la relación del funcionamiento ejecutivo en el mantenimiento del consumo.

### **1.2. Hipótesis específicas.**

- (I) Los años de adicción al tabaco estarán asociados con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación del funcionamiento ejecutivo
- (II) En fumadores las tareas que evalúan la memoria de trabajo predecirán en mayor medida los años de adicción.

## **2. Método**

### **2.1 Participantes**

La muestra estuvo compuesta por 180 consumidores de tabaco que demandaban tratamiento en el programa de deshabituación tabáquica del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad de Granada. Los participantes tenían una media de edad de 47,3 (DT=8,31) dentro de un rango de edad entre 27 y 69 años, de los cuáles 59% fueron mujeres. La puntuación media de la muestra en el test de Fagerström era de 4,49



(DT=2,32) y el consumo medio de 17.9 (DT=8,94) cigarrillos por día. Los criterios de inclusión fueron: (1) tener más 18 años, (2) poseer una relación laboral con la Universidad de Granada, y (3) participar voluntariamente en el tratamiento y cumplimentar debidamente todos los cuestionarios, inventarios y tareas en la evaluación pretratamiento y seguimiento. Mientras que los criterios de exclusión fueron: presencia de un trastorno mental grave diagnosticado (trastorno bipolar y/o psicótico, etc.), dependencia concurrente de otras sustancias (cocaína, heroína, alcohol, etc.) y/o estar tomando medicamentos de forma regular.

Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y dieron su consentimiento para participar en el mismo. Previo a la evaluación se informó a los participantes de la voluntariedad del programa, así como del carácter confidencial del tratamiento de los datos (artículo 7 de La Ley 41/2002) realizándose por tanto un consentimiento informado; respaldándonos durante todo el proceso de investigación en el marco legislativo que establece el Código Deontológico (sujeto a la última adaptación de la Ley 25/2009). Además, este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada (Nº 637 / Informe favorable 05/10/2018).

## **2.2. Instrumentos**

**Letras y Números** (*Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS III*; Wechsler, 1999, *Adaptación Española TEA Ediciones*). En esta prueba se lee al participante una secuencia combinada de letras y números; el participante debe reproducir esta secuencia enunciando primero los números, de menor a mayor, y después las letras, en orden alfabético. Se trata de una tarea en la que intervienen el mantenimiento y la

manipulación de información de la memoria de trabajo. La prueba contiene seis elementos donde cada uno se compone de tres secuencias de igual amplitud. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla tres secuencias de un mismo elemento. Respecto a su fiabilidad, el manual teórico refiere una elevada consistencia interna para este índice 0.92. El número total de aciertos constituye la variable de interés. La principal variable de interés en esta prueba fue el número total de aciertos.

***Prueba de búsqueda y atención visual*** (VSAT; Trenergy et al., 1990). Es un test de búsqueda visual de un objetivo (una letra o símbolo de color) en una matriz destinado a explorar la atención sostenida entendida como la capacidad de activar e inhibir rápidamente respuestas motoras. La fiabilidad test-retest oscila a 0,95. En este caso, se utilizó la puntuación total de estímulos detectados como variable independiente.

***Tarea de Descuento Demorado Cuestionario ¿Ahora o más tarde?*** (DDT; Kirby et al., 1999). Se trata de un cuestionario de 27 preguntas de elección monetaria que solicita preferencias entre recompensas más pequeñas e inmediatas o recompensas mayores pero demoradas que varían según su valor (11-80 euros) y el tiempo de entrega (7-186 días). Se calculó el área bajo la curva (AUC) de acuerdo con la propuesta de Myerson et al. (2001). El AUC se calculó para el intervalo de magnitudes de recompensa incluidas en el cuestionario (pequeño-Euro 25-35; medio-Euro 50-60; y grande-Euro 75 a 85), de acuerdo con la fórmula  $(x_2 - x_1) [(y_1 - y_2) / 2]$ , donde  $x_1$  y  $x_2$  son sucesivos retrasos,  $y_1$  e  $y_2$  son los valores subjetivos asociados a estos retrasos (Myerson et al., 2001). La variable predictiva fue el AUC, con valores de AUC más bajos que indican mayor impulsividad.

### **Patrón de consumo de tabaco.**

**Entrevista semiestructurada para fumadores** (López-Torrecillas, 1996): recopila información sociodemográfica, historia familiar, años de adicción, número de cigarrillos por día e historial de consumo en la primera sesión del tratamiento. La codificación de la variable criterio “Años de adicción” se definió como el número de años desde la fecha de inicio del consumo hasta el inicio del tratamiento de deshabituación tabáquica.

**Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina (TFDN)** consta de 6 ítems que evalúan el grado de dependencia fisiológica. La puntuación máxima es de 10 puntos y se categoriza en dependencia leve (0-3 puntos), moderada (4-7 puntos) y grave (8-10 puntos).

### **2.3 Procedimiento**

Realizamos un estudio cuasiexperimental, observacional y transversal con un muestreo no aleatorio e incidental, pues solicitaban de manera voluntaria acogerse al programa. Los participantes fueron evaluados de manera individual antes de empezar el tratamiento de deshabituación tabáquica (por lo que las medidas de este estudio corresponden a la evaluación basal), siendo los instrumentos del estudio parte de un protocolo mayor dirigido a la evaluación neuropsicológica dentro de una intervención de deshabituación tabáquica. La intervención de deshabituación tabáquica posterior constaba de tres fases: (1) Fase psicoeducativa (planificación de actividades y establecimiento de objetivos) para reducir el consumo de tabaco y realización de pruebas neuropsicológicas e instrumentos psicológicos; (2) prescripción y administración controlada de vareniclina, fármaco agonista parcial y antagonista en presencia de nicotina de los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  y (3) seguimientos clínicos con estrategias de prevención de recaídas, fomento de hábitos de vida saludables y estrategias destinadas al

aumento de la motivación. El programa comienza con una sesión inicial donde se realiza una entrevista semiestructurada para fumadores (López-Torrecillas, 1996) así como una evaluación neuropsicológica de todos los fumadores, donde se administran las medidas descritas con anterioridad. Esta evaluación inicial se llevó a cabo en una única sesión, contrabalanceando el orden de los instrumentos y teniendo en cuenta los descansos oportunos para evitar el efecto fatiga. Además, se asignó un código único a los participantes adscritos al programa con la finalidad de realizar un seguimiento individual al tiempo de salvaguardar el anonimato, estableciéndose el responsable del proyecto la persona encargada de custodiar los historiales.

#### **2.4 Análisis estadísticos**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0. En primer lugar, se emplearon estadísticas descriptivas para caracterizar a los participantes y correlaciones de Pearson para evaluar las relaciones entre variables con un criterio de significación estadística de  $p < 0,05$ . Para analizar la contribución específica de las variables independientes en los *años de adicción* se realizó un análisis de regresión jerárquica. Conjuntamente, se realizaron los estadísticos oportunos para la comprobación de supuestos que exige la aplicación del modelo de regresión. Por último, para comprobar que si las diferencias no se debían ni al género ni al grupo de dependencia nicotínica (moderado FTND < 7 puntos; severo FTND > 7 puntos) se procedió a realizar comparaciones de muestras a través de Prueba “t”.

### **3. Resultados**

Las características de la muestra se presentan en la tabla 1. Con respecto a las correlaciones, las variables que evalúan la memoria de trabajo (WAIS y VSAT) presentan una relación inversa con la variable criterio lo que se traduce en menores puntuaciones

en memoria de trabajo más años de adicción. Por otra parte, en relación a la variable que evalúa el descuento demorado (TDD) se observa una relación directa con la variable criterio, es decir, a mayores descuentos más años de adicción (tabla 2).

**Tabla 1.** Características demográficas de la muestra.

Categoría	Medida	Media	SD	Rango
Variables tabaco	Edad	47,3	8,31	27-69
	Años de escolarización	17,13	5,40	8-25
	Test de Dependencia a la Nicotina Fagerström	4,49	2,32	0-10
	Años de adicción	28,43	9,84	4-57
	Número de cigarrillos al día	17,9	8,94	2-60
	Nivel de nicotina	0,99	0,13	0,60-1,8
Memoria Trabajo	Intentos de abandono	1,27	1,35	0-12
	Letras y Números (WAIS)	8,70	2,90	0-15
	Prueba de búsqueda y atención visual (VSAT)	227,17	59,01	18-383
Descuento demorado	Prueba de búsqueda y atención visual (Errores)	7,34	11,31	0-95
	Tarea ¿Ahora o más Tarde?	0,57	0,22	0-1

Nota. N = 180.

**Tabla 2.** Matriz de correlaciones entre variable criterio e independientes.

Variables	Años	Letras	VSAT	TDD
Años	1			
WAIS	-,020	1		
VSAT	-,415*	,162*	1	
TDD	,084	-,022	-,043	1

Nota. N = 180. Años= Número de años de adicción; WAIS: Puntuación total en subtest Letras y Números de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler, WAIS III; VSAT= Total de estímulos en la Prueba de búsqueda y atención visual; TDD= Puntuación total en la Prueba de Ahora o Más Tarde. \*P<0,05

En lo que respecta al análisis de regresión jerárquica (Tabla 3) se observó que las variables que evaluaban la memoria de trabajo (WAIS y VSAT) explicaron un 17,5% de la varianza. Finalmente, en el tercer paso, al incorporar la variable que evaluaba el descuento por demora, el modelo explicó un 17,9% de la varianza criterio. Dejando un modelo final estadísticamente significativo,  $F(3,176) = 12,80$ ;  $p < 0,000$ . En el modelo final, únicamente la variable de memoria de trabajo VSAT resultó estadísticamente significativa ( $\beta = -0,070$ ,  $p < 0,000$ ). En este sentido, en la ecuación de regresión se puede observar que la variable puntuación en VSAT es más importante que el resto. Un incremento de una unidad de desviación en VSAT determina un aumento de los años de adicción de 0,420.

**Tabla 3.** Análisis de Regresión Jerárquica.

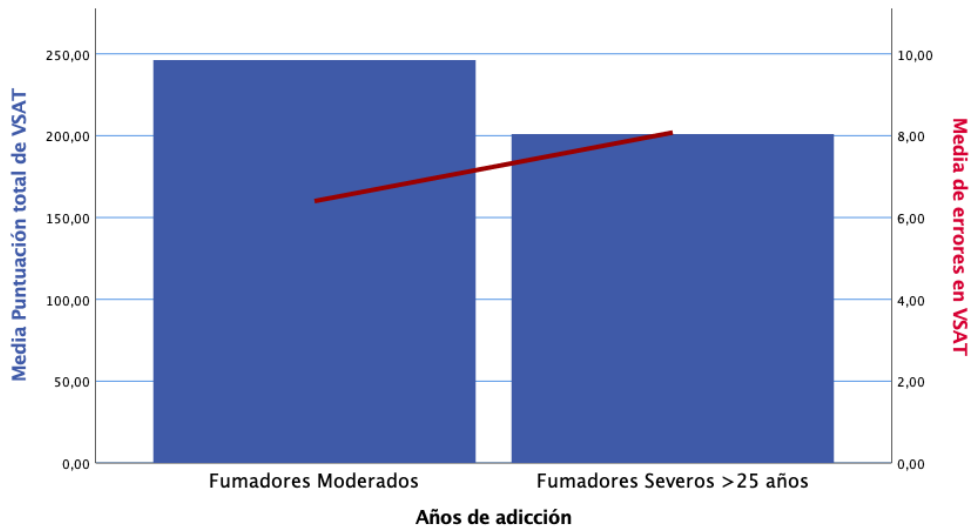
Variable	R	R2	gl	$\beta$	t	p	95% IC de $\beta$
Paso 1							
WAIS	,020	,000	1	-,069	-.273	,786	-,570/-,432
Paso 2							
WAIS				,163	,697	,487	-,299/-,626
VSAT	,418	,175	1	-,071	-6,113	.000	-,093/ -,048
Paso 3							
WAIS				,167	,049	,478	-,296/-,630
VSAT				-,070	-,420	,000	-,093/-,047
TDD	,423	,179	1	2,871	,067	,329	-2,919/-8,66

Nota. N = 180. WAIS: Puntuación total en subtest Letras y Números de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler, WAIS III; VSAT= Total de estímulos en la Prueba de búsqueda y atención visual; TDD= Puntuación total en la Prueba de Ahora o Más Tarde.

\* $P < 0,05$

Por lo que únicamente la variable VSAT representa el principal predictor de los años de adicción en nuestra muestra. Exhibiendo una correlación inversa que indica que a menor rendimiento en VSAT más años de adicción.

**Figura 1.** Diagrama de barras comparativo entre rendimiento ejecutivo de la tarea atencional entre fumadores con largo historial e historial moderado.



Finalmente, teniendo presente la prueba de Levene [ $F=1,247$ ,  $p > 0,05$ ]<sup>2</sup> que confirma el supuesto de homocedasticidad de la varianza, al comparar el rendimiento de la tarea VSAT por género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas [ $t(193) = -1,149$ ;  $p= 0,252$ ;  $DM= -9,757$ ]. Asimismo, para explorar que si las diferencias en el rendimiento de la tarea VSAT se debían al nivel de dependencia medido por test de Fagerström (FTND), codificamos la variable en dos categorías tales como moderado (FTND < 7 puntos) y severo (FTND > 7 puntos). La comparación de grupos reflejó diferencias no estadísticamente significativas [ $t(193) = -0,205$ ;  $p= 0,838$ ;  $DM= -2,141$ ]. Concluyendo que las diferencias en el rendimiento de la tarea atencional VSAT no se explicaban por el género ni el nivel de dependencia nicotínica.





**Estudio 2. Valor predictivo de medidas ejecutivas sobre el mantenimiento del consumo de tabaco en fumadores.**

## **1. Fundamentación**

En base a la evidencia revisada sobre las alteraciones del funcionamiento ejecutivo en tabaquismo crónico y teniendo en consideración las recomendaciones de promover evaluaciones que incluyan componentes ejecutivos tan relevantes como la *actualización* y la *flexibilidad* (Flaudias et al., 2016; Hall et al., 2013). Para abordar el segundo objetivo de la tesis, es decir, determinar la capacidad predictiva de los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo sobre los años de adicción a la nicotina se incluyeron tareas neuropsicológicas sensibles a la evaluación de diversos componentes ejecutivos.

### **1. 2. Hipótesis específicas**

(I) El historial de consumo de tabaco estará relacionado con alteraciones en el rendimiento ejecutivo.

(II) El nivel de severidad de la dependencia a la nicotina (FTND > 7 puntos) estará relacionado con peores rendimientos en tareas ejecutivas.

(III) El nivel de frecuencia de consumo de cigarrillos diarios estará asociado con peores rendimientos en tareas ejecutivas.

## **2. Método**

### **2.1 Participantes**

La muestra estuvo formada por 174 fumadores (59% mujeres), cuya edad osciló entre 27 y 69 años (M = 47,44; DT = 8,48) y fueron reclutados a lo largo de 3 años. La puntuación media de la muestra en la prueba de Fagerström para la dependencia de la nicotina (FTND) fue de 4,49 (DE = 2,32) y fumaban un promedio de 17,9 (DE = 8,94) cigarrillos por día. Los criterios de selección de la muestra fueron: (1) ser mayor de 18 años (2) eran

empleados de la Universidad de Granada (España). Los criterios de exclusión fueron: (1) cualquier enfermedad o trastorno mental que sugiera una posible dificultad para realizar las diferentes tareas y (2) medicación psicotrópica actual para los síntomas psiquiátricos, dependencia concurrente de otras sustancias (cocaína, heroína, alcohol, etc.). Todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento por escrito.

## **2.2. Instrumentos**

*Entrevista semiestructurada para fumadores* (López-Torrecillas, 1996). Esta encuesta proporciona información sobre datos sociodemográficos, duración del tabaquismo, nivel de dependencia y marca de cigarrillos. Se evaluó la variable de resultado primaria. Los años de adicción al tabaquismo se definieron como el número de años desde el inicio del uso de la nicotina hasta el inicio del tratamiento para dejar de fumar. Otro parámetro importante a considerar al evaluar una mayor prevalencia de tabaquismo es el número de cigarrillos consumidos por día de fumar (CPD). Se utilizó CPD como covariable en los análisis.

*Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina* (TFDN; Fagerstrom & Schneider, 1989). Esta prueba fue diseñada para proporcionar una medida ordinal de la dependencia de la nicotina relacionada con el tabaquismo. Contiene seis ítems que evalúan la cantidad de cigarrillos consumidos, la compulsión al consumo y la dependencia. El FTND produce una puntuación de 0 a 10, y las puntuaciones más altas indican una adicción a la nicotina más grave. El FTND permite clasificar la gravedad de la dependencia de la nicotina en diferentes niveles: bajo (0 a 2 puntos), moderado (3 a 7 puntos) y alto (> 7 puntos).

**Letras y Números** (*Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS III*; Wechsler, 1999, *Adaptación Española TEA Ediciones*). Esta tarea es una subprueba de atención de la Escala de inteligencia adulta de Wechsler. El participante debe secuenciar un orden aleatorio de números y letras. Deben decir los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla tres secuencias de un mismo elemento. Respecto a su fiabilidad, el manual teórico refiere una elevada consistencia interna para este índice 0,92. El número total de aciertos constituye la variable de interés. La variable dependiente a considerar en esta prueba sería el número total de aciertos.

**Prueba de búsqueda y atención visual** (VSAT; Trenergy et al., 1990). Esta prueba consta de cuatro tareas de cancelación visual que requieren que el encuestado tache letras y símbolos que sean idénticos a un objetivo. Es una tarea de atención que requiere una búsqueda visual basada en una búsqueda de función única o una búsqueda de función doble. La fiabilidad test-retest oscila a 0,95. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número de objetivos identificados correctamente.

**Tarea Go/NoGo** (Verdejo-García et al., 2007). Esta tarea evalúa la capacidad de inhibir una respuesta motora simple. Consistió en 60 ensayos. En las primeras 30 pruebas (antes del cambio), se pidió a los participantes que presionasen una tecla lo más rápido posible cada vez que se presentara el estímulo de ir (una letra) y que retengan la respuesta cuando el estímulo de no ir (una letra diferente) fue presentado. En las segundas 30 pruebas de la tarea (después del cambio), se pidió a los participantes que respondieran al estímulo anterior de no ir y que no respondieran al estímulo anterior. La proporción de ensayos de ir versus no ir en ambas fases (antes y después del cambio) fue de 7/3. El

intervalo entre estímulos (ISI) se estableció en 100 ms y cada estímulo se presentó durante 1000 ms. Se proporcionó retroalimentación auditiva después de cada respuesta para indicar si esa respuesta había sido correcta o incorrecta. Las respuestas se codificaron como aciertos (responder en presencia de la prueba de ir), falsas alarmas (responder en presencia de la prueba de no ir), fallas (no responder en presencia de la prueba de ir) y rechazos correctos (no responder en presencia de la prueba de ir). prueba prohibida). La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número total de errores cometidos (errores de omisión + errores de comisión).

***Tarea de Descuento Demorado Cuestionario ¿Ahora o más tarde?*** (DDT; Kirby et al., 1999). Se trata de un cuestionario de 27 preguntas en las que los participantes deben seleccionar entre una recompensa más pequeña inmediata o una recompensa mayor pero demorada. Se calcula el área bajo la curva (AUC) de acuerdo con la propuesta de Myerson et al. (2001). El AUC se calcula para el intervalo de magnitudes de recompensa incluidas en el cuestionario (pequeño-Euro 25-35; medio-Euro 50-60; y grande-Euro 75 a 85), de acuerdo con la fórmula  $(x_2 - x_1) [(y_1 - y_2) / 2]$ , donde  $x_1$  y  $x_2$  son sucesivos retrasos, e  $y_1$  e  $y_2$  son los valores subjetivos asociados a estos retrasos (Myerson et al., 2001). Los valores de AUC más pequeños indican mayor impulsividad.

***Iowa Gambling Task*** (IGT; Bechara, 2005). La tarea es una medida computarizada de la capacidad de tomar decisiones. Los participantes intentan ganar la mayor cantidad de dinero ficticio posible seleccionando cartas de cuatro mazos (A, B, C y D). Cada vez que un participante selecciona una carta, se otorga una determinada cantidad de dinero ficticio. Sin embargo, intercalados entre estas recompensas, hay castigos probabilísticos (pérdidas monetarias). Dos de las barajas de cartas (A y B)

producen grandes ganancias inmediatas; sin embargo, a largo plazo, recibirán más dinero del que dan y, por lo tanto, se consideran desventajosas. Los otros dos mazos (C y D) se consideran ventajosos, ya que dan como resultado ganancias pequeñas e inmediatas, pero producirán más dinero del que obtienen a largo plazo. Las 100 cartas seleccionadas por cada uno de los participantes fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno [B1 (1-20); B2 (21-40); B3 (41-60); B4 (61-80); B5 (81-100)]. La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas seleccionadas de las barajas favorables  $[(C+D) - (A+B)]$ . Esta puntuación se calculó para bloques de 20 ensayos y número total de ensayos. La confiabilidad de reevaluación en esta tarea asciende a 0,60.

***Test de los cinco dígitos*** (FDT; Sedó, 2004). El objetivo de esta prueba es evaluar la eficiencia del procesamiento cognitivo, atención sostenida, automatización. Esta prueba es una tarea numérica de Stroop dividida en cuatro componentes. El primer componente exige a los participantes que nombren números del 1 al 5 tan rápido como puedan. En el segundo componente, los participantes deben describir cantidades del 1 al 5. El tercer componente implica un ensayo de atención selectiva, no deben leer los números sino decir cuántos números están presentes en cada estímulo. Por último, en el cuarto componente los participantes deben leer los números del estímulo. Los coeficientes de fiabilidad obtenidos en muestra de adultos sanos oscilan entre 0,86 a 0,94. Las partes 1 y 2 constituyen medidas básicas de atención y velocidad de procesamiento. Por el contrario, las partes 3 y 4 son sensibles a los procesos ejecutivos de inhibición. Por lo tanto, la principal variable utilizada en esta prueba fue la diferencia entre el tiempo de ejecución en la parte 4 y las medias de partes 1 y 2 (puntuación de "cambio" diferencial).

### **2.3 Procedimiento**

Realizamos un estudio naturalista y transversal durante el curso de una intervención de tratamiento para dejar de fumar. Se invitó a los fumadores a participar en un estudio que evaluaba la personalidad y la cognición en relación con el comportamiento del tabaquismo. Los participantes fueron reclutados cuando participaban en un servicio de salud ocupacional que ofrece tratamiento para dejar de fumar. Este tratamiento constaba de tres fases: (1) fase de psicoeducación para reducir el tabaquismo (planificación de actividades y establecimiento de objetivos), (2) prescripción y administración controlada del fármaco vareniclina, un fármaco agonista y antagonista parcial en presencia de receptores neuronales de nicotina para nicotina acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  y (3) entrenamiento de estrategias de prevención de recaídas. El programa comienza con una sesión inicial donde se realiza una entrevista semiestructurada para fumadores y una valoración neuropsicológica de todos los fumadores. Todas las medidas de este estudio se recopilaron al inicio del estudio. Las pruebas se administraron siempre en un orden fijo diseñado para alternar entre tareas fáciles y difíciles. Esta evaluación inicial se realizó en una sola sesión, considerando las pausas adecuadas para evitar el efecto de la fatiga. A los participantes se les asignó un código único para realizar un seguimiento individualizado y salvaguardando el anonimato.

### **2.4 Análisis estadísticos**

En primer lugar, se analizaron los datos sociodemográficos en porcentajes y frecuencias. Además, comprobamos la asociación de años de tabaquismo con otras pruebas neuropsicológicas utilizando correlaciones. Inicialmente, realizamos un análisis de regresión lineal que incluía los siguientes predictores: puntuación total de la tarea de letras y números, puntuación total de estímulos de la prueba de búsqueda visual y atención

(VSAT), número de falsas alarmas en la tarea Go/NoGo, el porcentaje de área de descuento por demora bajo la curva, la puntuación neta de la tarea de juego de Iowa y la puntuación obtenida en la prueba de los cinco dígitos (FDT). La variable dependiente fueron los años de adicción al tabaco. En segundo lugar, realizamos un análisis de varianza multivariado (MANCOVA) para determinar si existen diferencias entre el desempeño en tareas cognitivas y aspectos relevante del tabaquismo. Aunque no hay consenso sobre cómo definir mejor el tabaquismo (Husten, 2009), se consideraron diferentes variables recopiladas por antecedentes de tabaquismo para proporcionar una evaluación más amplia del tabaquismo (Colby et al., 2000). En consecuencia, los fumadores se codificaron como "tabaquismo leve" (0-24 años) o "tabaquismo intenso" ( $\geq 25$  años) según los resultados de los autoinformes sobre el comportamiento del tabaquismo. El nivel de dependencia de la nicotina medido por FTND se codificó como alto nivel de dependencia ( $> 7$  puntos) y nivel moderado de dependencia (3 a 7 puntos) (Fagerstrom & Schneider, 1989). Finalmente, según el número de cigarrillos al día, se ha propuesto que los fumadores se pueden dividir en tres niveles (CPD: 5-14, CPD: 15-24,  $\geq 25$  CPD) (Cui et al., 2012).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete de software SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Released, 2017). Realizamos un análisis de todos los participantes simultáneamente. Para todos los análisis, se adoptó  $p=0,05$  como criterio de significación.

### **3. Resultados**

Las medias y las desviaciones estándar de los aspectos clínicos del tabaquismo y las medidas neuropsicológicas se proporcionan en la Tabla 1.



**Tabla 1.** Características demográficas de la muestra.

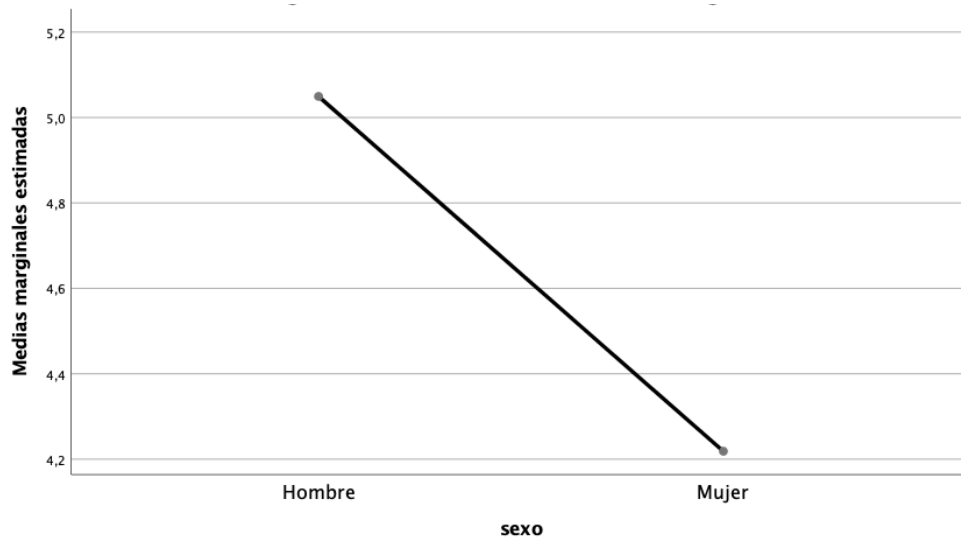
	Variables	Media	DS	Rango
Características de tabaquismo	Edad	47,3	8,31	27-69
	Años de escolarización	17,13	5,40	8-25
	Test de Dependencia a la nicotina	4,49	2,32	0-10
	Años de adicción	28,43	9,84	4-57
	Número de cigarrillos diarios	17,9	8,94	2-60
	Nivel de nicotina por cigarrillo	,99	,13	,60-1,8
Variables Cognitivas	Intentos de abandono	1,27	1,35	0-12
	Letter-Number Sequencing Task	8,64	2,98	0-15
	Visual Search and Attention Test	228,13	58,26	18-383
	Go/No Go Test	5,67	6,60	0-50
	Delay Discounting Task	,57	,22	0-1
	Iowa Gambling Task	-,882	26,11	-86-78
	Five Digit Test	14,49	8,76	-33-43

Descriptivos de variables sociodemográficas y características de la historia de tabaquismo evaluadas por la entrevista semi-estructurada para fumadores (López-Torrecillas, 1995), Nivel de nicotina por cigarrillo (mg por cigarrillo).

La puntuación media de la muestra en la prueba de Fagerström para la dependencia de la nicotina (FNNDT) fue moderada ( $M = 4,49$ ;  $DS = 2,32$ ). La muestra tenía un promedio de 17,9 cigarrillos por día ( $SD = 8,94$ ) con un nivel promedio de nicotina por cigarrillo de 0,99 mg ( $SD = 0,13$ ). Además, los participantes mostraron un bajo nivel de intentos previos para dejar de fumar ( $M = 1,27$ ;  $DS = 1,35$ ) durante sus años de adicción. Los hombres fumadores informaron un nivel significativamente más alto de dependencia de la nicotina en la FTND en general ( $M = 5,05$ ;  $DS = 2,51$ ) y cigarrillos por

día ( $M = 20,96$ ;  $DS = 10,02$ ) que las mujeres fumadoras ( $M = 4,19$ ;  $DS = 2,05$ ;  $M = 16,20$ ;  $SD = 7,92$ ).

**Figura 1.** Medias entre puntuaciones de dependencia nicotínica en función del género.



La Tabla 2 muestra el patrón de correlaciones entre Años de adicción al tabaquismo y medidas neuropsicológicas. Se encontraron correlaciones moderadas entre los años de tabaquismo y las medidas de memoria de trabajo (VSAT), control inhibitorio (GNG) y flexibilidad cognitiva (IGT), que van desde  $-0,119$  a  $-0,425$ . La asociación más fuerte fue con la puntuación de la memoria de trabajo (VSAT). También encontramos un patrón diferencial de asociación de la variable resultado con la Tarea de secuenciación de letras y números, la Tarea de descuento por retraso y la prueba de cinco dígitos (que van desde  $-0,011$  a  $0,078$ ).

**Tabla 2.** Análisis de correlaciones entre las variables cognitivas y los años de adicción.

Variables	Años	WAIS	VSAT	GNG	DDT	IGT	FDT
Años	1						
WAIS	-,011	1					
VSAT	-,425*	,177*	1				
GNG	,122*	-,029	-,123*	1			
DDT	,078	-,017	-,045	-,039	1		
IGT	-,119*	,020	,039	-,034	,072	1	
FDT	-,074	-,249*	-,152*	,165*	-,064	,079	1

\* $p < 0,05$ . Años, Años de adicción a la nicotina; WAIS, Letter-Number Sequencing Task; VSAT, Visual Search and Attention Test; GNG; Go/No Go Task; DDT, Delay Discounting Task; IGT, Iowa Gambling Task; FDT, Five Digit.

Después del análisis de correlación bivalente, se utilizaron análisis de regresión múltiple para identificar predictores de años de adicción al tabaquismo en fumadores actuales. El modelo que incluye puntuaciones neurocognitivas mostró un ajuste satisfactorio que explica el 22,2% de la varianza,  $F(6, 167) = 7,893$ ;  $p < 0,000$ . La inspección de las estimaciones de los parámetros mostró que la dimensión de la memoria de trabajo (VSAT) se asoció significativa e inversamente con los años de tabaquismo ( $\beta = -0,434$ ,  $p < 0,000$ ). Sin embargo, ninguna de las otras tareas neurocognitivas se asoció significativamente con la variable de resultado primaria (Tabla 3).

**Tabla 3.** Análisis de Regresión Múltiple (n=174).

Variable	$\beta$	t	p	95% IC
WAIS	,038	,59	,597	-,348 / ,603
VSAT	-,434	-6,16	,000	-,095 / -,049
GNG	-,091	1,30	,193	-,067 / -,330
DDT	,061	,88	,378	-3,171 / -8,318
IGT	-,094	-1,36	,174	-,085 / -,016
FDT	-,134	-1,84	,066	-,300 / -,010

\* $p < 0,05$ . WAIS, Letter-Number Sequencing Task; VSAT, Visual Search and Attention Test; GNG; Go/No Go Task; DDT, Delay Discounting Task; IGT, Iowa Gambling Task; FDT, Five Digit Test.

Posteriormente, se incluyeron los Años de adicción (0-24 años;  $\geq 25$  años) x nivel de FTND (nivel moderado de dependencia o alto nivel de dependencia) x cigarrillos por día (CPD: 5–14, CPD: 15–24,  $\geq 25$  CPD) en un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) junto con la subescala WAIS, la prueba VSAT, la tarea GNG, la tarea DDT, la IGT y la FDT con la edad como covariable. De acuerdo con el Trace de Pillai, los efectos multivariados fueron altamente significativos para el FTND  $F(7; 156) = 2,107$ ;  $p < 0,041$ ;  $\eta^2$  parcial = 0,086. Los efectos univariados en VSAT fueron significativos  $F(11; 156) = 8,455$ ;  $p < 0,000$ , y también en WAIS,  $F(11; 156) = 1,877$ ,  $p < 0,046$  (Tabla 4).

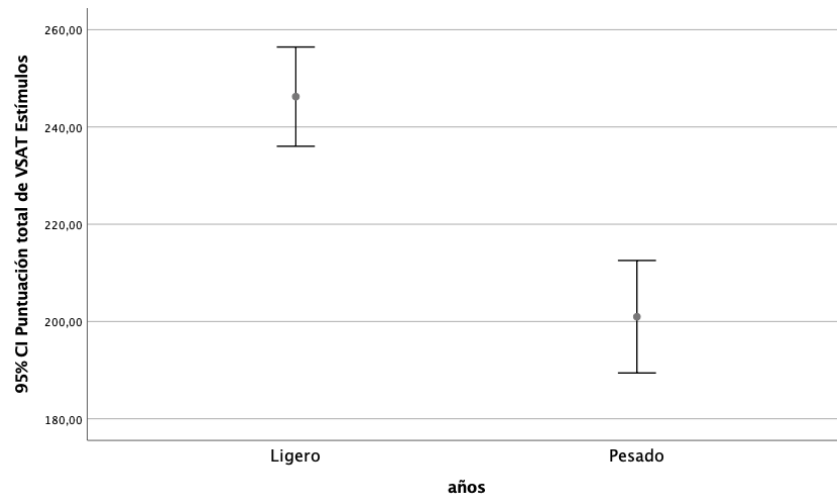
**Tabla 4.** Pruebas de efectos entre sujetos

	Variable	Tipo III Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta Cuadrado Parcial
Modelo corregido	WAIS	165,709	11	15,064	1,877	,046	,113
	VSAT	22788,21	11	20253,4	8,455	,000	,365
	GNG	712,205	11	64,746	1,434	,162	,089
	DDT	,455	11	,041	,753	,686	,049
	IGT	8624,334	11	785,03	1,116	,352	,070
	FDT	774,520	11	70,411	,851	,590	,055

\* $p < 0,05$ . WAIS, Letter-Number Sequencing Task; VSAT, Visual Search and Attention Test; GNG; Go/No Go Task; DDT, Delay Discounting Task; IGT, Iowa Gambling Task; FDT, Five Digit Test.

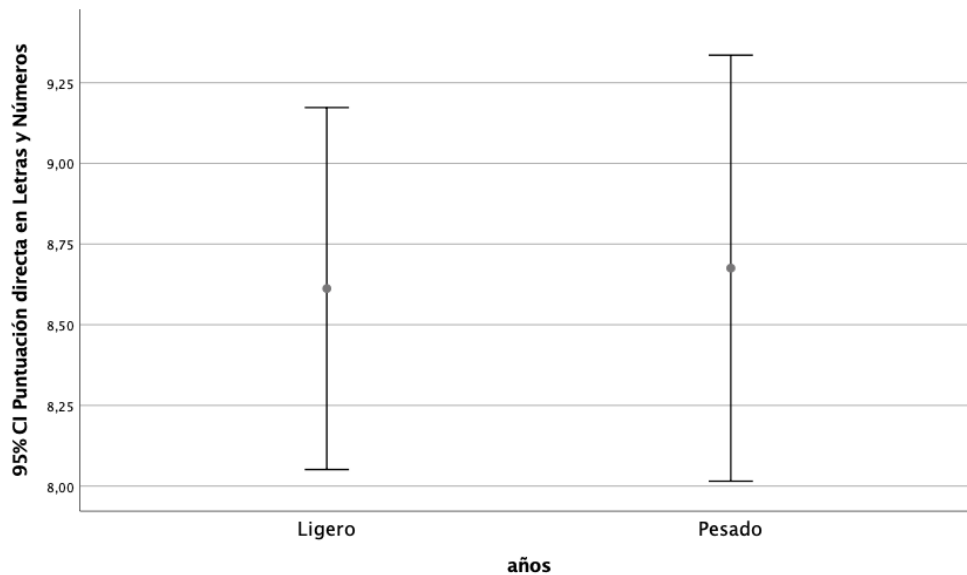
Para aclarar aún más los hallazgos, la prueba post-hoc de Tukey ( $p < 0,05$ ) indicó que los fumadores a largo plazo ( $\geq 25$  años) puntuaron significativamente más bajo (indicaron un peor funcionamiento) en la tarea VSAT.

**Figura 2.** Diferencias en rendimiento de VSAT entre fumadores con ligero y pesado ( $\geq 25$  años) historial de tabaquismo.



Además, tanto los fumadores con niveles más altos de dependencia de FNDD ( $> 7$  puntos) como los fumadores con tasas más altas de cigarrillos por día ( $\geq 25$  CPD) obtienen peores resultados en la tarea WAIS.

**Figura 3.** Diferencias entre rendimiento en WAIS entre fumadores con ligero y pesado ( $\geq 25$  años) historial de tabaquismo.





**Estudio 3. Potenciales indicadores pronósticos de recaída en tabaquismo.**

## **1. Fundamentación**

La literatura científica revisada nos confirma que la capacidad predictiva de factores neurocognitivos en el abandono del hábito de fumar se ha explorado puntualmente (Luijten et al., 2016). Inclusive aunque el abandono del consumo de tabaco constituya un objetivo potencial prioritario para las políticas preventivas de salud (Villalbi et al., 2019). Asimismo, en lo referente al fenómeno de las recaídas, hasta donde llega nuestro conocimiento, ningún estudio proporciona información e indaga sobre el número de recaídas por lo que nos encontramos ante un fenómeno que permanece sin explorar. Por esta razón, el tercer objetivo de esta tesis comprendió la realización de un estudio exploratorio para identificar perfiles de rendimiento ejecutivo en fumadores en seguimiento clínico y analizar la capacidad predictiva de tareas que involucran el componente inhibitorio, tradicionalmente utilizadas en tabaquismo, en la probabilidad de recaída y en el número de recaídas en fumadores a los 12 meses.

### **1.2, Hipótesis específicas**

(I) Los fumadores que han recaído tras 12 meses de seguimiento clínico mostrarán rendimientos ejecutivos peores en todas las tareas ejecutivas respecto a los fumadores abstinentes.

(II) La tarea ejecutiva que evalúan la inhibición de respuesta prepotente constituirá el mejor predictor de las recaídas.

## **2. Método**

### **2.1 Participantes**

En este estudio participaron 141 consumidores de tabaco que demandaban tratamiento en el programa de deshabitación tabáquica del Servicio de Prevención de Riesgos



Laborales de la Universidad de Granada. Los participantes tenían una media de edad de 47,3 (DT=8,31) dentro de un rango de edad entre 27 y 69 años, de los cuáles 59% fueron mujeres. La puntuación media de la muestra en el test de Fagerström era de 4,49 (DT=2,32) y fumaban una media de 17,9 (DT=8,94) cigarrillos por día. Los criterios de inclusión fueron tener más 18 años o más, tener un contrato laboral con la Universidad de Granada, querer participar voluntariamente en el tratamiento y cumplimentar debidamente todos los cuestionarios, inventarios y tareas en la evaluación pretratamiento y seguimiento. Los criterios de exclusión fueron presencia de un trastorno mental grave diagnosticado (trastorno bipolar y/o psicótico, etc.) dependencia concurrente de otras sustancias (cocaína, heroína, alcohol, etc.) y estar tomando medicamentos de forma regular.

Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y dieron su consentimiento para participar en el estudio. Previo a la evaluación se informó a los participantes de la voluntariedad del programa, así como del carácter confidencial del tratamiento de los datos (artículo 7 de La Ley 41/2002) realizándose por tanto un consentimiento informado; respaldándonos durante todo el proceso de investigación en el marco legislativo que establece el Código Deontológico (sujeto a la última adaptación de la Ley 25/2009). Además, este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada.

## **2.2. Instrumentos**

*Prueba de búsqueda y atención visual* (VSAT; Trenerry et al., 1990). Es un test de búsqueda visual de un objetivo (una letra o símbolo de color) en una matriz destinado a explorar el componente de atención sostenida como la capacidad de activar e inhibir rápidamente respuestas motoras. La fiabilidad test-retest oscila a 0,95. En este caso se

utilizaron los errores de comisión como variable independiente ya que indican una mayor falta de atención.

**Tarea Go/NoGo** (Verdejo-García et al., 2007). Esta es una tarea informatizada que requiere la inhibición de respuestas automáticas de carácter motor. Se presenta en la pantalla del ordenador una de dos posibles letras distintas del abecedario. La tarea del sujeto es pulsar una tecla, lo más rápido posible, cuando aparece una de estas letras (estímulo objetivo), y evitar pulsar cuando aparece la otra letra (estímulo distractor). Cada participante realiza 100 ensayos de decisión, divididos en 2 fases de 50 ensayos cada uno. En la primera fase (pre-cambio) los participantes tienen que pulsar cuando aparece la primera de las dos letras mostradas en las instrucciones, mientras que en el segundo bloque (post-cambio) el estímulo objetivo pasa a ser distractor y el distractor pasa a ser objetivo, por lo que tienen que pulsar cuando aparece la segunda de las letras mostradas, y no pulsar cuando aparece la primera. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número total de errores cometidos (errores de omisión + errores de comisión) indicativo de un déficit del control inhibitorio.

**Tarea de Descuento Demorado Cuestionario ¿Ahora o más tarde?** (DDT; Kirby et al., 1999). Se trata de un cuestionario de 27 preguntas en las que los participantes deben seleccionar entre una recompensa más pequeña inmediata o una recompensa mayor pero demorada. Se calcula el área bajo la curva (AUC) de acuerdo con la propuesta de Myerson et al. (2001). El AUC se calcula para el intervalo de magnitudes de recompensa incluidas en el cuestionario (pequeño-Euro 25-35; medio-Euro 50-60; y grande-Euro 75 a 85), de acuerdo con la fórmula  $(x_2 - x_1) [(y_1 - y_2) / 2]$ , donde  $x_1$  y  $x_2$  son sucesivos retrasos, e  $y_1$  e

y2 son los valores subjetivos asociados a estos retrasos (Myerson et al., 2001). Los valores de AUC más pequeños indican mayor impulsividad.

***Escala de Impulsividad de Barratt*** (BIS-11; Patton et al., 1995). Traducida y adaptada al español (Oquendo et al., 2001). Es un test autoaplicado que consta de 30 preguntas con cuatro alternativas de respuesta que se puntúan de 0 a 4: raramente o nunca (0), ocasionalmente (1), a menudo (3) y siempre o casi siempre (4). Los ítems se puntúan en función de la percepción de frecuencia de patrones de comportamiento. El test obtiene cuatro puntuaciones sobre: impulsividad cognitiva, impulsividad motora, impulsividad no planeada e impulsividad total. Es un test que ha mostrado su fiabilidad tanto en muestras clínicas como en población normal, con un coeficiente alfa de Cronbach que oscila entre 0.79 y 0.83.

***Test de los cinco dígitos*** (FDT; Sedó, 2004). El objetivo de esta prueba es evaluar la eficiencia del procesamiento cognitivo, atención sostenida, automatización. Esta prueba es una tarea numérica de Stroop dividida en cuatro componentes. El primer componente exige a los participantes que nombren números del 1 al 5 tan rápido como puedan. En el segundo componente, los participantes deben describir cantidades del 1 al 5. El tercer componente implica un ensayo de atención selectiva, no deben leer los números sino decir cuántos números están presentes en cada estímulo. Por último, en el cuarto componente los participantes deben leer los números del estímulo. Los coeficientes de fiabilidad obtenidos en muestra de adultos sanos oscilan entre 0,86 a 0,94. Las partes 1 y 2 constituyen medidas básicas de atención y velocidad de procesamiento. Por el contrario, las partes 3 y 4 son sensibles a los procesos ejecutivos de inhibición. Por

lo tanto, la principal variable utilizada en esta prueba fue la diferencia entre el tiempo de ejecución en la parte 4 y las medias de partes 1 y 2 (puntuación de "cambio" diferencial).

***Iowa Gambling Task*** (IGT; Bechara, 2005). La tarea es una medida computarizada de las capacidades de toma de decisiones. Los participantes intentan ganar la mayor cantidad de dinero de juego posible seleccionando cartas de cuatro barajas (A, B, C y D). Cada vez que un participante selecciona una carta, se le concede una cantidad determinada de dinero de juego. Sin embargo, entre estas recompensas, hay castigos probabilísticos (pérdidas monetarias). Dos de las barajas (A y B) producen altas ganancias inmediatas; sin embargo, a largo plazo, se llevarán más dinero del que dan, por lo que se consideran desventajosas. Las otras dos barajas (C y D) se consideran ventajosas, ya que producen pequeñas ganancias inmediatas, pero a largo plazo darán más dinero del que quitan. La medida de rendimiento fue la puntuación neta calculada restando el número de opciones desventajosas (barajas A y B) del número de opciones ventajosas (barajas C y D). La medida dependiente decisiva para esta tarea fue la diferencia en el número de cartas seleccionadas de las barajas ventajosas frente a las desventajosas en cinco bloques de 20 ensayos. Las 100 cartas seleccionadas por cada uno de los participantes fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno [B1 (1-20); B2 (21-40); B3 (41-60); B4 (61-80); B5 (81-100)]. La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas seleccionadas de las barajas favorables  $[(C+D) - (A+B)]$ . Esta puntuación se calculó para bloques de 20 ensayos y número total de ensayos. La confiabilidad de reevaluación en esta tarea asciende a 0,60.

**Letras y Números** (*Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS III*; Wechsler, 1999, *Adaptación Española TEA Ediciones*). En esta prueba se lee al

participante una secuencia combinada de letras y números; el participante debe reproducir esta secuencia enunciando primero los números, de menor a mayor, y después las letras, en orden alfabético. Se trata de una tarea en la que intervienen el mantenimiento y la manipulación de información de la memoria de trabajo. La prueba contiene seis elementos donde cada uno se compone de tres secuencias de igual amplitud. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla tres secuencias de un mismo elemento. Respecto a su fiabilidad, el manual teórico refiere una elevada consistencia interna para este índice 0,92. El número total de aciertos constituye la variable de interés.

**Patrón de consumo de tabaco:** Las medidas de resultado fueron el estado del tratamiento (abstinente o recaída) a los 12 meses de la evaluación inicial y el número de recaídas contabilizadas a los 12 meses. Específicamente, se realizaron protocolos de seguimiento presencial a los 3, 6 y 12 meses de la evaluación inicial para comprobar qué participantes se encontraban abstinentes y, en caso contrario, se registra el número de recaídas. Los días hasta la recaída se definieron como el número de días desde la fecha de abandono del consumo hasta la recaída o el final de la observación. Los participantes que no recayeron bajo el periodo de observación se consideraron abstinentes (Hughes et al., 2003). Las tasas de abstinencia se determinaron a través de autoinforme de los pacientes confirmado por los niveles de CO en la cooximetría.

- *Entrevista semiestructurada para fumadores* (López-Torrecillas, 1996) recopila información sociodemográfica, historia familiar, años de adicción, número de cigarrillos por día e historial de consumo en la primera sesión del tratamiento. La codificación de la variable criterio “Años de adicción” se definió como el número

de años desde la fecha de inicio del consumo hasta el inicio del tratamiento de deshabituación tabáquica.

- *Nivel de Monóxido de Carbono (CO) Expirado*: prueba clínica para detectar la pérdida en la capacidad de oxigenación de la hemoglobina consistente en la cuantificación del nivel monóxido de carbono en el aire expirado. La prueba del cooxímetro, supervisada por el médico del programa, es un monitor de alta precisión para medir la concentración de CO en ppm (partes por millón). Niveles de 10 ó más ppm de CO en el aire espirado corresponden a sujetos fumadores. Niveles de 6 a 10 ppm a fumadores esporádicos, y cifras por debajo de 6 ppm a no fumadores.

- *Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina* (TFDN; Fagerstrom & Schneider, 1989) consta de 6 ítems que evalúan el grado de dependencia fisiológica. La puntuación máxima es de 10 puntos y se categoriza en dependencia leve (0-3 puntos), moderada (4-7 puntos) y grave (8-10 puntos).

### **2.3 Procedimiento**

Realizamos un estudio prospectivo naturalista durante el curso de una intervención de deshabituación tabáquica con seguimiento a los 12 meses. Dicho programa se encuentra disponible para los trabajadores de la Universidad de Granada por lo que el tipo de muestreo fue no aleatorio e incidental. Los participantes fueron evaluados de manera individual, siendo los instrumentos del estudio parte de un protocolo mayor dirigido a la evaluación neuropsicológica dentro de una intervención de deshabituación tabáquica. La intervención de deshabituación tabáquica constaba de tres fases: (1) Fase psicoeducativa (planificación de actividades y establecimiento de objetivos) para reducir el consumo de

tabaco y realización de pruebas neuropsicológicas; (2) prescripción controlada de vareniclina, fármaco agonista parcial y antagonista en presencia de nicotina de los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  y (3) seguimientos clínicos con estrategias de prevención de recaídas y fomento de hábitos de vida saludables. El programa comienza con una sesión inicial donde se realiza una evaluación neuropsicológica de todos los fumadores, en una única sesión, teniendo en cuenta los descansos oportunos para evitar el efecto fatiga. Se asignó un código único a los participantes adscritos al programa con la finalidad de realizar un seguimiento individual al tiempo de salvaguardar el anonimato. Posteriormente se deriva al servicio médico que supervisa el tratamiento farmacológico. Se inicia una dosis de 0.5 miligramos y, pasados tres días, se incrementa hasta llegar a una dosis de 1 miligramo dos veces al día durante 12 semanas aproximadamente, según criterio médico. El cumplimiento del tratamiento se monitoreó clínicamente a través de sesiones de seguimiento presencial realizadas a los 3, 6 y 12 meses tras la evaluación inicial. El estado de los participantes (abstinente, recaída o abandono) es autorreportado y confirmado por los niveles de CO de la cooximetría.

#### **2.4 Análisis estadísticos**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0. Se utilizaron estadísticas descriptivas para caracterizar a los participantes. Se realizó un análisis de clúster no jerárquico para establecer los grupos de fumadores en función de la respuesta al tratamiento tras un periodo de 12 meses con los diferentes rendimientos en tareas ejecutivas. Además, se ejecutó un análisis de regresión múltiple jerárquica para examinar la contribución específica de cada tarea en el número de recaídas. Por otra parte, para detectar las variables independientes que mejor predicen la probabilidad de abstinencia/recaída en un año se empleó un análisis de regresión logística. Conjuntamente, se realizaron los estadísticos oportunos tales como: correlaciones de

Pearson, la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Durbin-Watson para la comprobación de supuestos que exige la aplicación del modelo de regresión.

### 3. Resultados

Como muestra la Tabla 1, la puntuación de la muestra en la prueba de Fagerström para la dependencia de la nicotina (FNDDT) fue moderada ( $M = 4,49$ ;  $DS = 2,32$ ).

**Tabla 1.** Características de la muestra.

	VARIABLES	Media	DS	Rango
Historial tabáquico	Test de Dependencia a la nicotina	4,49	2,32	0-10
	Número de cigarrillos diarios	17,9	8,94	2-60
	Paquetes por año	26,6	18,3	20-120
	Número de recaídas tras 12 meses	0,68	0,70	0 - 4
Variables Cognitivas	WAIS	8,64	2,98	0-15
	VSAT Estímulos	228,13	58,26	18-383
	VSAT Errores	4,10	7,36	0-120
	GNG	5,95	7,32	0-50
	DDT	0,553	0,24	0,0-1
	IGT	-0,882	26,11	-0,86-78
	FDT	14,49	8,76	-0,33-43
	C-BIS11	14,85	7,16	3-65
	M-BIS11	15,04	6,77	3-30
NP-BIS11	16,02	7,05	4-31	

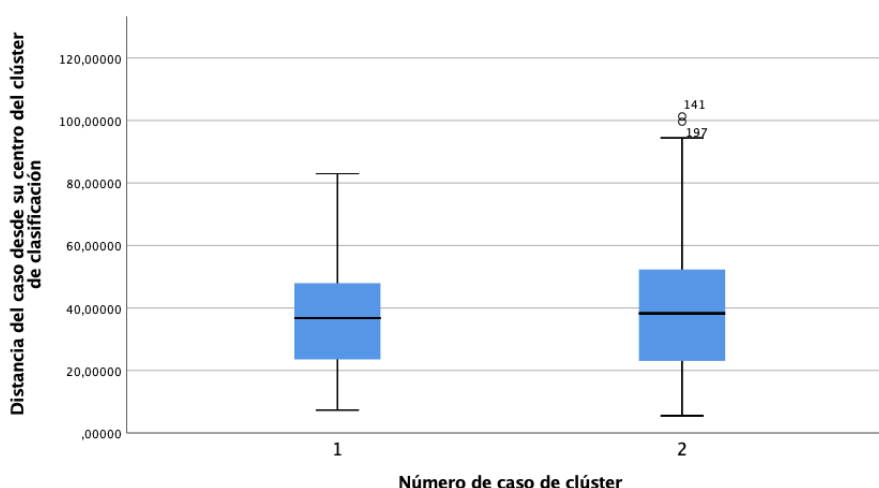
**Nota.** N = 141. WAIS, Tarea Letras y Números; VSAT Estímulos= Número aciertos; VSAT Errores= Número de errores de comisión; GNG = Errores de comisión; IGT= Iowa Gambling Task; FDT= Five Digit Test; DDT= Prueba de Ahora o Más Tarde; C-BIS11= Escala de Impulsividad de Barratt - subescala Cognitiva; M-BIS11= Escala de Impulsividad de Barratt – subescala Motora; NP-BIS11= Escala de Impulsividad de Barratt – subescala No Planeada.



La muestra tenía un promedio de 17,9 cigarrillos por día ( $SD = 8,94$ ) con un nivel promedio de nicotina por cigarrillo de 0,99 mg ( $SD = 0,13$ ). Los participantes mostraron un nivel de recaídas tras 12 meses de seguimiento clínico bajo ( $M = 0,68$ ;  $DS = 0,70$ ) aunque se observa variabilidad en sus respuestas. En concreto, las mujeres fumadoras presentaban un nivel medio más alto de recaídas ( $M = 0,61$ ;  $SD = 0,72$ ) respecto a los hombres ( $M = 0,53$ ;  $DS = 0,63$ ). Finalmente, la impulsividad autoinformada estimada por las diferentes variables BIS11, presenta tasas moderadas dentro de los parámetros establecidos (Patton et al., 1995) mostrando las mujeres mayor puntuación media ( $M = 45,8$ ;  $SD = 15,7$ ) respecto a los hombres ( $M = 43,3$ ;  $DS = 17,4$ ).

Posteriormente, se empleó el método de clúster no jerárquico K-Medias para la segmentación de los conglomerados con el objetivo de determinar los perfiles de funcionamiento ejecutivo en función de la respuesta al tratamiento tras 12 meses. El análisis clúster K-Medias con una solución de dos clúster (iteración=5) reveló que el grupo de fumadores en recaídas (Clúster 1: 43,2%,  $n=87$ ) se caracterizó por presentar una puntuación media inferior ( $M=189,63$ ) a la muestra total ( $M=228,13$ ) en la detección de ítems de la tarea VSAT, una media superior ( $M=6,5$ ) a la muestral ( $M=5,67$ ) en la tasa de errores de la tarea Go/NoGo, una media mayor ( $M=15,51$ ) que la media total ( $M=14,49$ ) en la tarea FDT y una puntuación bastante elevada en IGT ( $-0,90$ ) respecto tanto a la media total ( $-0,88$ ) como al grupo de fumadores abstinentes ( $M=-0,20$ ).

**Gráfico 1.** Diagrama de cajas de distancias entre clústeres y sus centroides.



Por otra parte, el grupo de fumadores abstinentes al año (Clúster 2: 37,2%, n=73) se caracterizó por presentar una puntuación media superior ( $M=283,79$ ) a la muestra total ( $M=228,13$ ) en la detección de ítems en VSAT, una puntuación media superior ( $M=9$ ) a la media muestral ( $M=8,64$ ) en tarea Letras y Números, una media inferior ( $M=4,48$ ) a la media muestral ( $M=5,67$ ) en la tasa de errores de Go/NoGo, un media similar ( $M=0,57$ ) a la media muestral en la tarea de descuento demorado, una puntuación inferior ( $M=12,66$ ) que la media muestral ( $M=14,49$ ) en la tarea FDT y una puntuación bastante baja en la tarea IGT ( $-0.20$ ) respecto a la media muestral ( $-0.88$ ) y respecto al grupo de fumadores abstinentes ( $M=-0.90$ ).

**Tabla 2.** Medias de las puntuaciones de cada grupo (clúster) en las distintas tareas de función ejecutiva

Variables	Recaída	Abstinerente	F	Sig.
VSAT	189,63	283,79	324,28	0,00*
WAIS	8	9	3,44	0,06
GNG	6,50	4,48	3,722	0,05*
DDT	0,559	0,579	0,294	0,58
FDT	15,51	12,66	4,181	0,04*
IGT	-0.90	-0.20	0,029	0,86

VSAT, Visual Search and Attention Test; WAIS, Letter-Number Sequencing Task; GNG; Go/No Go Task; DDT, Delay Discounting Task; FDT, Five Digit; IGT, Iowa Gambling Task.

Finalmente, El ANOVA reveló diferencias significativas entre los clústeres en el rendimiento de la tarea VSAT [F (1,171) = 324,28; p<0,05], GNG [F (1,171) = 3,722; p<0,05] y FDT [F (1,171) = 4,181; p<0,05] (ver Tabla 2).

A continuación, realizamos un análisis multivariado de regresión múltiple para ayudar a explicar las variables detrás de las recaídas en fumadores en seguimiento clínico, escogiendo el método por pasos (Stepwise Regression) a fin de identificar únicamente las variables predictivas más relevantes. El análisis de varianza debido a la regresión enfatizó que el número de recaídas se predice significativamente por la variable Impulsividad No planeada (NP-BIS11), los errores de comisión en la tarea Go/NoGo y los errores de comisión en la tarea VSAT que predicen significativamente el número de recaídas F (3,137) =8,338; p<0,000, explicando un 15,4% de la varianza total (Tabla 3). Los resultados de significación estadística de cada coeficiente nos indican que la Impulsividad No Planeada (NP-BIS11) aparece directamente relacionada con el número de recaídas (B=0,032, t=4,067, p=0,000) y es el único predictor que resulta significativo. Por otra parte, el resto de variables incluidas en el modelo se encuentran inversamente relacionadas con la variable criterio (B=-0,007, t=0,972, p=0,333 y B=-0,019, t=-2,573, p=0,011).

**Tabla 3.** Resumen del modelo de Regresión Jerárquica.

Variable criterio		Predictores	Beta	t	Sig.	R2	Cambio R2
Recaídas	Paso 1	NP-BIS11	,032*	4,078	,000	,107*	
	Paso 2	No planeada	,033	4,097	,000	,114*	,101
		GNG	-,008	-1,020	,310		
	Paso 3	No planeada	,032	4,067	,000	,154*	,136
		GNG	-,007	-,972	,333		
		VSAT	-,019	-2,573	,011		

**Nota.** N=141. Recaídas = Número de recaídas en un año. Los predictores se enumeran en orden decreciente de importancia. NP-BIS11= Escala de Impulsividad de Barratt – subescala No Planeada; GNG = Errores de comisión en GNG; VSAT= Errores de comisión en la Prueba de búsqueda y atención visual. \*P<0,05

Para la predicción de la abstinencia/recaída al año del inicio del programa se utilizó la regresión logística categorizando la variable criterio en abstinentes y fumadores. En la tabla 4, se observa que únicamente la variable evaluada por la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) (Wald=23,704, p=0,000) es significativa, mientras que el resto de variables no son significativas (p>0,05). Los coeficientes-beta (B) indican que BIS-11 se encuentra directamente relacionada con el riesgo de recaídas, a saber, a mayores puntuaciones en BIS-11 mayor es el riesgo de recaída (OR=1,068). No obstante, en relación a las demás variables, se observa que están inversamente relacionadas con la probabilidad de recaída (OR= 0,981; 0,987 y 0,946). En términos de R2 de CoxSnell, el modelo global permite realizar una estimación del 23,4% de la variabilidad de abstinencia/recaída debida a la relación con la variable BIS11 (puntuación total en la Escala de Impulsividad de Barratt), VSAT (errores de comisión), Go/NoGo (errores de comisión) y DDT (puntuación de descuento demorado). Por su parte, el coeficiente de Nagelkerke nos indica que el 31,5% de la variabilidad de la abstinencia/recaída es explicada por las tres variables presentes en el modelo y que el modelo es aceptable ya que clasifica correctamente el 58,2% de los casos. Por lo tanto, el modelo logístico ajustado es adecuado ya que  $\chi^2_{exp} = 6,710$  (gl= 8) da  $p = 0,568 > 0,05$ , es decir, lo que observamos se ajusta suficientemente a lo esperado bajo el modelo.

**Tabla 4.** Resumen del modelo de Regresión Logística.

Variables	B	Error estándar	Wald	p-valor	OR	IC 95%
BIS11	,066	,014	23,704	,000	1,068	1,040-1,097
VSAT	-,020	,031	,405	,525	,981	,923-1,042
GNG	-,013	,029	,202	,653	,987	,932-1,045
DDT	-,056	,903	,004	,951	,946	,161-5,548
Constante	-2,440	,836	8,520	,004	,087	

**Nota.** BIS11= Puntuación total en Escala de Impulsividad de Barrat; Go/NoGo = Errores de comisión en GNG; VSAT= Errores de comisión en la Prueba de búsqueda y atención visual; DDT= Prueba de Ahora o Más Tarde. \*P<0,05



**Estudio 4. Desarrollo de una Batería neuropsicológica para la evaluación de la función ejecutiva en fumadores.**

## **1. Fundamentación**

El tabaquismo, debido a sus peculiaridades, precisa una aproximación terapéutica novedosa a fin de clarificar la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el abuso de tabaco. A pesar de esta necesidad metodológica, existe una ausencia de medidas e instrumentos específicos para la evaluación de las funciones ejecutivas en tabaquismo. Por esta razón para la consecución del cuarto objetivo de este estudio, basado en desarrollar una batería neuropsicológica para la evaluación del funcionamiento ejecutivo en fumadores, se analizó la convergencia entre instrumentos neuropsicológicos justificados bajo el criterio de validez ecológica y los componentes ejecutivos del modelo trifactorial, mediante un análisis de componentes principales (ACP). El análisis multivariante de componentes principales permite resumir un conjunto de variables en un conjunto de combinaciones lineales de factores capaces de capturar la mayor variabilidad de la información original (Hair et al., 2004). La elección de este método de reducción de la dimensionalidad se basó en las garantías ofrecidas pues los componentes principales que se obtienen garantizan la máxima varianza de X con la mínima pérdida de información y son componentes ortogonales entre sí facilitando su posterior procesamiento de manera independiente (Zou et al., 2006).

Respecto a los instrumentos neuropsicológicas utilizadas, se escogieron seis tareas de función ejecutiva cuya selección se efectuó en función del tipo de constructo de medida aportado como indicador psicométrico de validez establecidos en los manuales técnicos de cada prueba utilizada, así como por su grado de correspondencia con los criterios de validez ecológica.

## **1.2. Hipótesis específicas**

(I) Las distintas pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación de componentes ejecutivos se agruparán en tres componentes de “actualización”, “flexibilidad/cambio” e “inhibición” descritos por Miyake et al. (2000).

(II) La batería será válida para diferenciar el rendimiento ejecutivo en función del historial de tabaquismo.

## **2. Método**

### **2.1 Participantes**

La muestra estaba compuesta por 171 fumadores (59% mujeres), cuya edad oscilaba entre los 27 y los 69 años ( $M=47,44$ ;  $DT=8,48$ ). Los participantes habían solicitado tratamiento en el programa de deshabituación tabáquica del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad de Granada. La puntuación media de la muestra en el Test de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina (FTND) fue de 4,49 ( $SD=2,32$ ) y fumaban una media de 17,9 ( $SD=8,94$ ) cigarrillos al día. Los criterios de inclusión fueron: 1) ser fumador ( $Fagerström >3$ ), 2) tener más de 18 años, 3) tener relación laboral con la Universidad de Granada (España). Los criterios de exclusión fueron: 1) cualquier enfermedad o trastorno mental que sugiriera una posible dificultad para completar las diferentes tareas y 2) medicación psicotrópica actual para síntomas psiquiátricos, dependencia concurrente de otras sustancias (cocaína, heroína, alcohol, etc.). Todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada (España) y se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.



## 2.2. Instrumentos

**Letras y Números** (*Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS III*; Wechsler, 1999, *Adaptación Española TEA Ediciones*). En esta prueba se lee al participante una secuencia combinada de letras y números; el participante debe reproducir esta secuencia enunciando primero los números, de menor a mayor, y después las letras, en orden alfabético. Se trata de una tarea en la que intervienen el mantenimiento y la manipulación de información de la memoria de trabajo. La prueba contiene seis elementos donde cada uno se compone de tres secuencias de igual amplitud. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla tres secuencias de un mismo elemento. Respecto a su fiabilidad, el manual teórico refiere una elevada consistencia interna para este índice 0,92. El número total de aciertos constituye la variable de interés.

**Prueba de búsqueda y atención visual** (VSAT; Trenerry et al., 1990). Es un test de búsqueda visual de un objetivo (una letra o símbolo de color) en una matriz destinado a explorar la atención sostenida entendida como la capacidad de activar e inhibir rápidamente respuestas motoras. La fiabilidad test-retest oscila a 0,95. En este caso, se utilizó la puntuación total de estímulos detectados como variable de interés.

**Tarea de Descuento Demorado Cuestionario ¿Ahora o más tarde?** (DDT; Kirby et al., 1999). Se trata de un cuestionario de 27 preguntas de elección monetaria que solicita preferencias entre recompensas más pequeñas e inmediatas o recompensas mayores pero demoradas que varían según su valor y el tiempo de entrega. Se calculó el área bajo la curva (AUC) para el intervalo de magnitudes de recompensa incluidas en el cuestionario (pequeño-Euro 25-35; medio-Euro 50-60; y grande-Euro 75 a 85), de

acuerdo con la fórmula  $(x_2 - x_1) [(y_1 - y_2) / 2]$ , donde  $x_1$  y  $x_2$  son sucesivos retrasos,  $y_1$  e  $y_2$  son los valores subjetivos asociados a estos retrasos (Myerson et al., 2001).

**Tarea Go/No Go** (Verdejo-García & Pérez-García, 2007).. Esta tarea evalúa la capacidad de inhibir una respuesta motora simple. Constaba de 60 ensayos. En los primeros 30 ensayos (pre-conmutación), se pidió a los participantes que pulsaran una tecla lo más rápido posible cuando se presentara el estímulo de ir (una letra), y que retuvieran la respuesta cuando se presentara el estímulo de no ir (una letra diferente). En los segundos 30 ensayos de la tarea (post-conmutación), se pidió a los participantes que respondieran al estímulo no-go anterior y que no respondieran al estímulo go anterior. La proporción de ensayos go vs. no-go en ambas fases (pre y post-switch) fue de 7/3. El intervalo entre estímulos (ISI) se fijó en 100 ms, y cada estímulo se presentó durante 1000 ms. Después de cada respuesta se proporcionaba una retroalimentación auditiva para indicar si esa respuesta había sido correcta o incorrecta. Las respuestas se codificaron como aciertos (respuesta en presencia del ensayo de ir), falsas alarmas (respuesta en presencia del ensayo de no ir), fallos (no respuesta en presencia del ensayo de ir) y rechazos correctos (no respuesta en presencia del ensayo de no ir). La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número total de errores cometidos (errores de omisión + errores de comisión).

**Iowa Gambling Task** (IGT; Bechara, 2005). La tarea es una medida computarizada de las capacidades de toma de decisiones. Los participantes intentan ganar la mayor cantidad de dinero de juego posible seleccionando cartas de cuatro barajas (A, B, C y D). Cada vez que un participante selecciona una carta, se le concede una cantidad determinada de dinero de juego. Sin embargo, entre estas recompensas, hay castigos

probabilísticos (pérdidas monetarias). Dos de las barajas (A y B) producen altas ganancias inmediatas; sin embargo, a largo plazo, se llevarán más dinero del que dan, por lo que se consideran desventajosas. Las otras dos barajas (C y D) se consideran ventajosas, ya que producen pequeñas ganancias inmediatas, pero a largo plazo darán más dinero del que quitan. La medida de rendimiento fue la puntuación neta calculada restando el número de opciones desventajosas (barajas A y B) del número de opciones ventajosas (barajas C y D). La medida dependiente decisiva para esta tarea fue la diferencia en el número de cartas seleccionadas de las barajas ventajosas frente a las desventajosas en cinco bloques de 20 ensayos. Las 100 cartas seleccionadas por cada uno de los participantes fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno [B1 (1-20); B2 (21-40); B3 (41-60); B4 (61-80); B5 (81-100)]. La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas seleccionadas de las barajas favorables  $[(C+D) - (A+B)]$ . Esta puntuación se calculó para bloques de 20 ensayos y número total de ensayos. La confiabilidad de reevaluación en esta tarea asciende a 0,60.

***Test de los cinco dígitos*** (FDT; Sedó, 2004). El objetivo de esta prueba es evaluar la eficiencia del procesamiento cognitivo, atención sostenida, automatización. Esta prueba es una tarea numérica de Stroop dividida en cuatro componentes. El primer componente exige a los participantes que nombren números del 1 al 5 tan rápido como puedan. En el segundo componente, los participantes deben describir cantidades del 1 al 5. El tercer componente implica un ensayo de atención selectiva, no deben leer los números sino decir cuántos números están presentes en cada estímulo. Por último, en el cuarto componente los participantes deben leer los números del estímulo. Los coeficientes de fiabilidad obtenidos en muestra de adultos sanos oscilan entre 0,86 a 0,94. Las partes 1 y 2 constituyen medidas básicas de atención y velocidad de procesamiento.

Por el contrario, las partes 3 y 4 son sensibles a los procesos ejecutivos de inhibición. Por lo tanto, la principal variable utilizada en esta prueba fue la diferencia entre el tiempo de ejecución en la parte 4 y las medias de partes 1 y 2 (puntuación de "cambio" diferencial).

*Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina* (TFDN; Fagerstrom & Schneider, 1989). consta de 6 ítems que evalúan el grado de dependencia fisiológica. La puntuación máxima es de 10 puntos y se categoriza en dependencia leve (0-3 puntos), moderada (4-7 puntos) y grave (8-10 puntos).

### **2.3 Procedimiento**

Se invitó a los fumadores a participar en un estudio que evaluaba la personalidad y la cognición en relación con la conducta de fumar. Los participantes fueron reclutados mientras participaban en un servicio de salud laboral que ofrece un tratamiento para dejar de fumar que incluye componentes farmacológicos (vareniclina) y de cambio de conducta. El programa comienza con una sesión inicial en la que se realiza una entrevista semiestructurada a los fumadores, así como una evaluación neuropsicológica a todos los fumadores, en la que se administran las medidas descritas anteriormente (las medidas de este estudio corresponden a la evaluación de referencia). Esta evaluación se realizó en una sola sesión, considerando los descansos adecuados para evitar el efecto de la fatiga. Se asignó un código único a los participantes para realizar un seguimiento individual salvaguardando el anonimato.

Por otro lado, el proceso de diseño y búsqueda de pruebas de validez basado en la estructura interna consta de cuatro fases. En la fase inicial, se realizó una revisión bibliográfica sobre las alteraciones del funcionamiento ejecutivo en el tabaquismo. En la segunda fase, de acuerdo con la revisión anterior y teniendo en cuenta los criterios de

validez ecológica, se seleccionaron los instrumentos que constituirían la batería neuropsicológica. En la tercera fase, se administró la batería con el orden de administración de las tareas contrabalanceado en 171 fumadores a lo largo del curso natural de un tratamiento para dejar de fumar. La cuarta fase consistió en un análisis dimensional del constructo a través de un Análisis de Componentes Principales a partir de la muestra de 171 fumadores y los subsiguientes análisis de bondad de ajuste del modelo correspondiente.

#### **2.4 Análisis estadísticos**

Previo al análisis, se realizó una exploración inicial de los datos examinando el patrón de valores perdidos para estimar si correspondía a una distribución aleatoria. El análisis de los valores perdidos del SPSS mostró que había porcentajes de datos perdidos superiores al 5%. En consecuencia, se depuró la base de datos sustituyendo los datos que faltaban mediante el procedimiento de estimación-maximización. En primer lugar, se comprobó la adecuación de los datos para un Análisis de Componentes Principales mediante las pruebas de KaiserMeyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. Posteriormente, se llevó a cabo el método de extracción de "Componentes Principales" y rotación Varimax (Joliffe & Morgan, 1992). En este sentido, se utilizó la rotación ortogonal VARIMAX para aclarar la estructura factorial sin perder capacidad explicativa. El número de componentes extraídos se determinó siguiendo el criterio de Cattell, es decir, una extracción de componentes con valor propio superior a uno a fin de encontrar una solución aceptable con el menor número de dimensiones (Cattell, 1988).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete de software SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Released, 2017). Adoptamos un nivel de significación más

conservador ( $p < 0,05$ ) y realizamos un análisis en todos los participantes simultáneamente.

### 3. Resultados

Las medias y desviaciones estándar de los aspectos clínicos del tabaquismo y las medidas neuropsicológicas se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas y de tabaquismo de los participantes.

	Variables	Media	DS	Rango
Aspectos clínicos	Edad	47,3	8,31	27-69
	Años de escolarización	17,13	5,40	8-25
	Test de Fagerström	4,49	2,32	0-10
	Años de adicción	28,43	9,84	4-57
	Número de cigarrillos por día	17,9	8,94	2-60
	Nivel de nicotina	0,99	0,13	0,60-1,8
Variables Neurocognitivas	Intentos previos de abandono	1,27	1,35	0-12
	WAIS	8,64	2,98	0-15
	VSAT	228,13	58,26	18-383
	GNG	5,67	6,60	0-50
	DDT	0,57	0,22	0-1
	IGT	-0,882	26,11	-86-78
	FDT	14,49	8,76	-33-43

Nota. N= 174. WAIS: Puntuación total en la subprueba de Secuenciación de Letras y Números de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler; VSAT= Total de estímulos en el Test de Búsqueda y Atención Visual; GNG= Tarea de Ir/No Ir; DDT= Puntuación total en el Test de Ahora o Después; IGT= Tarea de Juego de Iowa; FDT= Puntuación total en el Test de Cinco Dígitos.

La puntuación media de la muestra en el test de Fagerström para la dependencia de la nicotina (FNDT) fue moderada ( $M = 4,49$ ,  $SD = 2,32$ ). La muestra tenía una media de 17,9 cigarrillos al día ( $DE = 8,94$ ) con un nivel medio de nicotina por cigarrillo de 0,99 mg ( $DE = 0,13$ ). Además, los participantes mostraron un bajo nivel de intentos previos para dejar de fumar ( $M = 1,27$ ,  $SD = 1,35$ ) durante sus años de adicción. Los hombres fumadores informaron de un nivel significativamente mayor tanto de dependencia de la nicotina en el FTND general ( $M = 5,05$ ,  $DE = 2,51$ ) como de cigarrillos al día ( $M = 20,96$ ,  $DE = 10,02$ ) que las mujeres fumadoras ( $M = 4,19$ ,  $DE = 2,05$ ;  $M = 16,20$ ,  $DE = 7,92$ ).

En el primer paso, se examinó la idoneidad de los datos para un Análisis de Componentes Principales a través de la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (0,541) y se realizó la prueba de esfericidad de Bartlett sobre la muestra obteniendo como resultado significación estadística ( $\chi^2(15) = 30,344$ ,  $p < 0,001$ ), permitiendo aceptar la hipótesis de que existe algún tipo de relación entre los ítems. Lo que indicaba que el ACP es una prueba estadística que podría llevarse a cabo con estos datos.

Tras realizar el análisis con seis tareas neuropsicológicas, se obtuvo una estructura de tres factores que explica la varianza total del 59,6%. De la estructura de tres factores, el Factor 1 explica el 23,33%, el 18,71% corresponde al Factor 2 y el 17,58% se refiere al Factor 3. Tomando como referencia las variables con las mayores cargas factoriales ( $>0,40$ ) teniendo en cuenta el tamaño de nuestra muestra (Hair et al., 2004) se etiquetó cada factor según la estructura de las correlaciones. Etiquetando el Factor 1 como Actualización, el Factor 2 como Inhibición y el Factor 3 como Flexibilidad (Tabla 2).

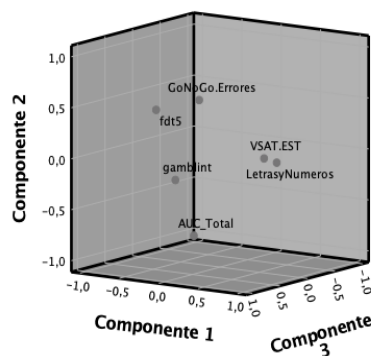
**Tabla 2.** Análisis de Componentes Principales

	Factores			Varianza Total (%)
	Factor 1 Actualización	Factor 2 Inhibición	Factor 3 Flexibilidad	
VSAT	<b>0,707</b>			23,33%
WAIS	<b>0,673</b>			
FDT	-0,519	0,449	<b>0,405</b>	18,71%
DDT		<b>-0,809</b>		
GNG		<b>0,495</b>		17,58%
IGT			<b>0,915</b>	
Total				59,6%

Nota. N=171. WAIS: Puntuación total en la subprueba de Secuenciación de Letras y Números de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler; VSAT= Total de estímulos en el Test de Búsqueda y Atención Visual; GNG= Tarea de Ir/No Ir; DDT= Puntuación total en el Test de Ahora o Después; IGT= Tarea de Juego de Iowa; FDT= Puntuación total en el Test de Cinco Dígitos. \*P<0,05

Se estableció un primer componente (Actualización) compuesto por VSAT y WAIS con cargas factoriales rotados por Varimax entre 0,70 y 0,67 que explicaba el 23,33% de la varianza. El segundo componente (Inhibición) compuesto por DDT y GNG cuyas cargas factoriales rotadas por Varimax oscilan entre 0,80 y 0,49 explicaban un 18,71% de la varianza. Y finalmente, un tercer componente (Flexibilidad) con IGT y 5DT cuyas cargas de factor rotado por Varimax son 0,91 y 0,40, explicando un 17,58% de la varianza. En consecuencia, seis variables se reducen a tres factores que representan tres componentes frecuentemente valorados en la función ejecutiva.

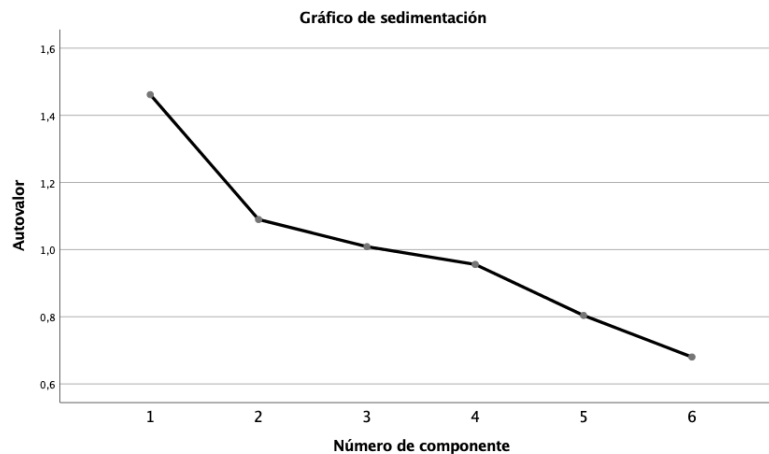
**Figura 1.** Gráfico de componente en espacio rotado





Además, en el gráfico de sedimentación podemos observar este porcentaje de varianza y el punto de quiebre en el tercer componente ya que representa los componentes cuyos autovalores sean mayores que 1.

**Figura 2.** Gráfico de sedimentación para ACP



Por otro lado, el índice de bondad de ajuste (CFI) es de 0,62 mientras que el índice de Tucker-Lewis (TLI) fue de 0,52 y el Error Cuadrático Medio de Aproximación (RMSEA) fue de 0,048 con un intervalo de confianza de 95% indicando que se encuentra dentro de los límites de aceptación recomendados (Hu & Bentler, 1999).

Para evaluar la validez discriminante, se realizó una prueba de hipótesis t-Student a fin de analizar si había diferencias entre los fumadores con largo historial de adicción y con menor historial de adicción. Los resultados fueron estadísticamente significativos [ $t(172) = 1,938$ ;  $p < 0,000$ ;  $DM = 54,367$ ]. La puntuación global del grupo con largo historial de adicción es significativamente más baja que el grupo con menor historial de adicción.

**Tabla 3.** Validez Discriminante

	Largo historial		Bajo historial		Valor t	gl	P valor
	Media	DT	Media	DT			
Total FE	223,00	56,8	277,37	62,5	5,81	172	0,000

Nota. Bajo historial de tabaquismo (0-24 años); Largo historial de tabaquismo ( $\geq 25$  años). \* $P < 0,05$

Finalmente, se calcularon análisis ANOVA para comprobar la influencia de variables sociodemográficas en el rendimiento de los componentes ejecutivos. Los resultados mostraron que los rendimientos en los distintos componentes no difirieron significativamente según el género de Actualización [ $F(3, 170) = 1,880$ ,  $MC = 6735,07$ ;  $p = 0,17$ ], Flexibilidad [ $F(3, 170) = 0,944$ ,  $MC = 781,59$ ;  $p = 0,33$ ] e Inhibición [ $F(3, 170) = 0,150$ ,  $MC = 7,001$ ;  $p = 0,69$ ] no difirieron significativamente según el género. Por otro lado, los componentes Actualización [ $F(3, 168) = 0,905$ ,  $MC = 3262,01$ ;  $p = 0,44$ ], Inhibición [ $F(3, 168) = 2,13$ ,  $MC = 96,82$ ;  $p = 0,098$ ] y Flexibilidad [ $F(3, 168) = 0,526$ ,  $MC = 438,63$ ;  $p = 0,66$ ] tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en función del estatus socioeconómico.



## **IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

## **CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

## 1. Discusión general

A continuación, se presenta una discusión general de nuestros hallazgos en relación con cada uno de los objetivos e hipótesis planteadas en los cuatro estudios que conforman esta tesis doctoral.

El objetivo principal de esta tesis fue investigar la capacidad de los componentes ejecutivos para predecir variables clínicas relevantes en el tratamiento de deshabituación tabáquica en fumadores, así como desarrollar una medida de funcionamiento ejecutivo en tabaquismo que valoren las funciones ejecutivas de inhibición, actualización y flexibilidad. Para estudiar la capacidad predictiva de los componentes más relevantes de la función ejecutiva en variables clínicas de tabaquismo, se llevaron a cabo tres estudios realizados en población con dependencia nicotínica. En concreto, se analizó si los años de adicción constituía una variable relevante para explorar el funcionamiento ejecutivo en fumadores y se investigaron el patrón de rendimiento ejecutivo asociado al mantenimiento del consumo y el funcionamiento ejecutivo vinculado al riesgo de recaída. Mientras que el cuarto estudio se dedicó a desarrollar una medida de funcionamiento ejecutivo en tabaquismo en base a los resultados obtenidos.

En lo que respecta al **primer objetivo específico**, determinar si la medida autoinformada *años de adicción* es una variable relevante para estudiar la relación del funcionamiento ejecutivo en el mantenimiento del consumo, realizamos el primer estudio exploratorio para averiguar la relación entre los años de adicción a la nicotina y el desempeño en tareas neuropsicológicas en fumadores que solicitaban iniciar un tratamiento de deshabituación tabáquica. Los resultados indican que las tareas que evalúan la memoria de trabajo (WAIS y VSAT) junto con la tarea de descuento demorado conforman un modelo de regresión

significativo que explica un 17,9% de la varianza criterio, validando la primera hipótesis planteada. No obstante, únicamente la variable VSAT representa el principal predictor de los años de adicción en nuestra muestra. Exhibiendo una correlación inversa que indica que a más años de adicción menor rendimiento en la detección de estímulos en la tarea VSAT, lo que nos permite afirmar la segunda hipótesis planteada que aludía a que las tareas que evalúan la memoria de trabajo predecirán en mayor medida los años de adicción.

Estos resultados concuerdan con la hipótesis funcional-estructural que declara una superposición de los efectos estructurales crónicos del tabaquismo a los efectos funcionales de la administración aguda de nicotina (Sutherland et al., 2016). En particular, las investigaciones que atribuyen propiedades beneficiosas a la nicotina recurren a colectivos distinguidos por un sistema colinérgico alterado o una disfunción subyacente de nAChR (Gandelman et al., 2018). Específicamente, la administración de nicotina controlada promueve mejoras de actividad funcional en la Corteza Prefrontal (CPF) lateral, Corteza Cingulada Anterior (ACC), Tálamo y núcleo cuneus, es decir, regiones tradicionalmente asociadas a la atención, memoria de trabajo y la ejecución de tareas que demandan procesamiento orientado al exterior (Red de control ejecutivo) (Gandelman et al., 2018; Sutherland et al., 2015). No obstante, el consumo crónico de nicotina entraña alteraciones en el rendimiento cognitivo (Durazzo et al., 2010) así como neuroadaptaciones que culminan en disminuciones en la materia gris de regiones comúnmente identificadas en procesos asociados con la adicción tales como CPF ventromedial, Ínsula, Tálamo y Cerebelo (Sutherland et al., 2016). Específicamente, la ínsula como sustrato adscrito en el control cognitivo y atencional (Bi et al., 2017) e involucrado en la necesidad de fumar (Paulus & Stewart, 2014) parece desempeñar un

papel crítico en el mantenimiento del tabaquismo (Sutherland & Stein, 2018). Además, las diferencias estructurales en la ínsula entre fumadores y controles se advierten de manera más plausible en fumadores con historiales de exposición al tabaquismo más amplios (Li et al., 2015). Como nuestros resultados pretenden aportar datos conductuales a la disquisición sobre las alteraciones estructurales resultantes del impacto nocivo del tabaquismo, como hipótesis inferencial proponemos que los fumadores con mayor historial de adicción muestran rendimientos deficitarios en tareas demandantes de memoria de trabajo y de control atencional que predisponen a pensamientos de deseo rumiante tradicionalmente vinculados a la adicción (Hester & Garavan, 2009; Kübler et al., 2005).

En resumen, estos resultados ponen de manifiesto que procesos cognitivos demandantes de memoria de trabajo, como la atención sostenida y la búsqueda visual, parecen incidir en el mantenimiento del tabaquismo. Además, los años de adicción representa una variable prometedora para el estudio del funcionamiento ejecutivo en tabaquismo ya que las diferencias encontradas en el rendimiento de la tarea VSAT no se explicaban por el género ni por el nivel de dependencia nicotínica. Sin embargo, cabe destacar que la naturaleza transversal del estudio obstaculiza la obtención de datos que reporten el desarrollo temporal y la relación causal inferida entre las variables. Por lo que se resalta la importancia de implementar diseños longitudinales que permitan dar cuenta de la evolución de la dependencia. No obstante, los resultados expuestos enfatizan la necesidad de incluir una evaluación integral del tabaquismo que contenga variables del comportamiento del tabaquismo. Por esta razón, nuestros resultados deben interpretarse como punto de partida hacia nuevas investigaciones, pues enfatiza la viabilidad de



variables clínicas alternativas y novedosas que permiten un entendimiento más profundo de la adicción a la nicotina.

En relación al **segundo objetivo específico**, determinar la capacidad predictiva de los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo en los años de adicción a la nicotina en fumadores, a través de del segundo estudio exploramos los componentes ejecutivos que pueden estar vinculados a un patrón ejecutivo atribuible al abuso sostenido del tabaquismo. Los resultados del análisis revelaron que el modelo de regresión que incluía las puntuaciones neurocognitivas mostró un ajuste satisfactorio que explica el 22,2% de la varianza. Además, una inspección de las estimaciones de los parámetros mostró que la dimensión de la memoria de trabajo (VSAT) se asoció de manera significativa e inversa con los años de adicción al tabaquismo. Estos resultados están en consonancia con estudios previos (Conti et al., 2019; Harakeh et al., 2012; Hu et al., 2018; Sutherland et al., 2011; Wagner et al., 2013) que examinaron la relación entre el tabaquismo y el rendimiento cognitivo en la memoria de trabajo. Por ejemplo, Sutherland et al. (2011) analizaron el efecto de la nicotina en el rendimiento de la FE mediante una tarea de memoria de trabajo basada en el paradigma de conteo continuo que requería mantenimiento y cambio simultáneo en una muestra de fumadores y no fumadores. Los hallazgos sugieren que los fumadores mostraron una mayor activación sostenida en la corteza prefrontal medial y lateral durante la ejecución de la tarea. Los fumadores también fueron menos efectivos en la movilización de los recursos cognitivos necesarios para realizar tareas que requieren el reclutamiento y el control de la memoria de trabajo. Así, el aumento de la actividad frontal registrado en los fumadores representa la necesidad de incrementar los recursos cognitivos para guiar el comportamiento durante la ejecución de la tarea. Por su parte Hu et al. (2018) hallaron que los fumadores mostraron peor

rendimiento en el desempeño de tareas demandantes de memoria de trabajo (subpruebas de aritmética y dígitos) respecto a los no fumadores. Además, la tarea de memoria de trabajo (subprueba de dígitos) se relacionó con la edad en que comenzó a fumar.

En contraposición, las tareas sensibles al componente ejecutivo *cambio/flexibilidad* tales como la tarea de descuento demorado y la tarea Iowa Gambling no presentaron significación estadística lo que puede revelar que dichas variables intervengan notoriamente en otras etapas de la adicción como la respuesta al tratamiento (González-Roz et al., 2019; Krishnan-Sarin et al., 2007; López-Torrecillas et al., 2014; Reynolds et al., 2004; Sheffer et al., 2014). En particular, López-Torrecillas et al. (2014) analizando la capacidad predictiva de diferentes medidas temperamentales [Escala de impulsividad de Barratt (Patton et al., 1995)], dimensiones temperamentales [Temperament and Character Inventory Revised; (Cloninger, 1993)], y tareas neurocognitivas como una tarea Go/NoGo (Verdejo-García et al., 2007), una tarea de descuento demorado (Kirby et al., 1999) y toma de decisiones [Iowa Gambling Task; (Bechara, 2005)] para predecir la recaída del tabaquismo, concluyeron que un peor rendimiento en la tarea de toma de decisiones (IGT) predecía mayores recaídas en etapas posteriores del tratamiento. En la misma línea, González-Roz et al. (2019) examinó la capacidad predictiva del descuento demorado para predecir las recaídas después de seis meses de dejar de fumar, concluyendo que un mayor descuento demorado, menor edad, más intentos previos para dejar de fumar y una mayor dependencia (FTND) se asociaron con un mayor riesgo de recaída en el seguimiento de 6 meses.

Los análisis multivariados de covarianza (MANCOVA) revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los fumadores severos y fumadores moderados en

las tareas VSAT y WAIS después de controlar la edad mediante un análisis de covariables. Cuando se agregaron las puntuaciones de edad como covariables en el MANCOVA, las diferencias observadas entre los fumadores moderados y severos parecían potencialmente atribuibles a los niveles más altos de dependencia de la nicotina en los fumadores severos. En particular, el nivel de dependencia de la nicotina medido por FTND interactuó significativamente con las medidas de actualización. Los análisis de sensibilidad mostraron además que los fumadores a largo plazo ( $\geq 25$  años) puntuaron significativamente más bajo en la tarea VSAT, lo que valida la primera hipótesis planteada que defendía que el historial de consumo está relacionado con alteraciones en el rendimiento ejecutivo. Además, los grupos con los niveles más altos de dependencia nicotínica (FNNDT  $> 7$  puntos) y las tasas más altas de cigarrillos por día ( $\geq 25$  CPD) mostraron peores puntuaciones en la tarea WAIS. Estos resultados indican que las medidas de actualización podrían ser útiles para predecir prospectivamente los años de adicción, de modo que podrían utilizarse para identificar a los potenciales fumadores severos. Las diferencias de grupo en el rendimiento de tareas demandantes de memoria de trabajo parecen reflejar los efectos nocivos del tabaquismo. Por lo tanto, los resultados nos permiten confirmar la hipótesis 2 y 3 que afirmaban que tanto el nivel de severidad de la dependencia la nicotina como el nivel de frecuencia de consumo están asociados con peores rendimientos en tareas ejecutivas.

En resumen, el comportamiento de fumar puede reflejar una disminución en la memoria de trabajo y la capacidad de atención que requiere una búsqueda visual. Por lo que se confirma la hipótesis planteada de que los fumadores con una larga historia de adicción al tabaco muestran un bajo rendimiento en tareas ejecutivas. La investigación refiere que, pese a que coexisten diferencias individuales que facilitan la iniciación o el

riesgo de recaídas, los efectos de la nicotina en aspectos cognoscitivos sugieren que existe una heterogeneidad en las causas que mantienen el tabaquismo (Bedi et al., 2011; García-Rivas & Deroche-Gamonet, 2019; Hall et al., 2015). La falta de hallazgos en otras medidas neuropsicológicas dentro de este estudio podría atribuirse al hecho de que las tareas que demandan la capacidad inhibitoria y la flexibilidad afectarían a otras etapas de la adicción a la nicotina como la recaída o la iniciación. Aunque este estudio posee algunas limitaciones que deben considerarse para una interpretación adecuada de sus hallazgos, tales como la selección de la muestra por proceso incidental no aleatorizado, así como su naturaleza transversal que dificulta la elaboración de relaciones causales. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, se trata del primer estudio que refleja que las tareas demandantes de memoria de trabajo están significativamente asociadas con años de tabaquismo. Asimismo, estos hallazgos adquieren importantes implicaciones para la salud pública ya que sugieren que las intervenciones diseñadas para dejar de fumar deben centrarse no sólo en reducir las recaídas, sino también en mejorar las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo y el sesgo de atención a las señales de fumar. Además, estos resultados sugieren que las etiquetas gráficas de advertencia expuestas en los paquetes de cigarrillos promovidas en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (OMS, 2003) pueden experimentar una pérdida de eficacia en los fumadores a largo plazo, así como en los fumadores altamente dependientes a la nicotina.

En relación al **tercer objetivo específico** que pretendía identificar perfiles de rendimiento ejecutivo en fumadores en seguimiento clínico, así como analizar la capacidad de tareas comúnmente empleadas en investigación que involucran el componente *inhibición* para predecir la adherencia de los fumadores al tratamiento,

realizamos un tercer estudio prospectivo naturalista durante el curso de una intervención de deshabitación tabáquica con seguimiento clínico de 12 meses.

En primer lugar, empleamos el método de clúster no jerárquico K-Medias para la segmentación de los conglomerados a fin de determinar los perfiles de funcionamiento ejecutivo en función de la respuesta al tratamiento tras 12 meses. El análisis clúster K-Medias con una solución de dos clúster (iteración=5) reveló que el grupo de fumadores en recaídas (Clúster 1: 43,2%, n=87) se caracterizó por presentar una puntuación media inferior (M=189,63) a la media total (M=228,13) en la tarea VSAT, una media superior (M=6,5) a la media total (M=5,67) en la tasa de errores de la tarea Go/NoGo, una media mayor (M=15,51) que la total (M=14,49) en la tarea FDT y una puntuación bastante elevada en la tarea IGT (-0.90) respecto a la media muestral (-0.88) y respecto al grupo de fumadores abstinentes (M=-0.20). Al comparar los diferentes perfiles, se encontraron niveles significativamente más bajos en tareas VSAT entre los fumadores con recaída a los 12 meses, así como niveles significativamente más altos en la tarea FDT y mayores tasas de error en Go/NoGo. Confirmando la primera hipótesis planteada en este estudio que afirmaba que los fumadores en recaída mostrarían rendimientos ejecutivos peores en las tareas ejecutivas respecto a los fumadores abstinentes. Posteriormente, en base a los estudios que aluden que el control inhibitorio en fumadores puede afectar a la capacidad de abstenerse en fumadores que intentar controlar el consumo (Conti et al., 2019) nos planteamos evaluar la capacidad predictiva de las tareas que involucran el componente inhibitorio (descuento demorado, inhibición de respuestas, fallos atencionales e impulsividad conductual) en la probabilidad de recaída y en el número de recaídas en fumadores tras 12 meses.

La regresión logística indica que el modelo global resultante permite realizar una estimación del 23,4% de la variabilidad de abstinencia/recaída debida a la relación con la variable BIS11 (puntuación total en la Escala de Impulsividad de Barratt), VSAT (errores de comisión), Go/NoGo (errores de comisión) y DDT (puntuación de descuento demorado). Por su parte, el coeficiente de Nagelkerke nos indica que el 31,5% de la variabilidad de la abstinencia/recaída explicada por las tres variables es aceptable ya que clasifica correctamente el 58,2% de los casos. En relación a los coeficientes-beta, únicamente la variable evaluada por la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) (Wald=23,704,  $p=0,000$ ) se encuentra directamente relacionada con el riesgo de recaída y es estadísticamente significativa por lo que se rechaza la segunda hipótesis planteada que anunciaba que el mejor predictor sería la tarea de inhibición de respuesta prepotente. Estos hallazgos contradicen los resultados reportados por otras investigaciones que aluden que las diferencias individuales en las capacidades inhibitorias determinan el incremento de recaídas (Billieux et al., 2010; Luijten et al., 2016; Patterson et al., 2010; Rehme et al., 2018). No obstante, pese a que el rendimiento en la tarea de descuento demorado no presenta significación estadística en nuestra muestra, demuestra predecir significativamente el riesgo de recaída y la adherencia al tratamiento en otras muestras de fumadores (González-Roz et al., 2019; Harvanko et al., 2019).

Por otra parte, el modelo de regresión lineal señala que los mejores predictores del número de recaídas son la variable NP-BIS11, los errores en la tarea VSAT y la tasa de errores de comisión en Go/NoGo. Estos resultados se encuentran en la línea de las conclusiones de Conti et al. (2019) donde reportaban que una alta Impulsividad No Planeada en fumadores crónicos lo que se traduciría como la tendencia manifestada en fumadores a devaluar las recompensas a largo plazo (Conti et al., 2019). Otros autores

también identificaron el factor de Impulsividad No Planeada como la subescala que reflejaba la asociación más fuerte con el deseo, así como una baja capacidad para resistir antojos (Bourque et al., 2013) y con mayor probabilidad de recaídas (López-Torrecillas et al., 2014). Además, los problemas en el control inhibitorio evaluados por la tarea Go/NoGo se han asociado con mayor riesgo de recaídas y con mayores niveles de dependencia nicotínica (Detandt et al., 2017; Kräplin et al., 2019; Luijten et al., 2016). A medida que se experimentan los efectos conductuales de la abstinencia, existe mayor susceptibilidad a las recaídas para aliviar los síntomas debido a la presencia de un refuerzo negativo que impulsa a la búsqueda de drogas (Hall et al., 2015). La investigación empírica relaciona este hecho con el fenómeno de la “incubación del ansia de drogas” ampliamente demostrado en modelos animales (Abdollahi et al., 2010) y ya corroborado en humanos dependientes de la nicotina (Bedi et al., 2011), entendida ésta como un incremento de la sensibilidad a los estímulos que conducen al restablecimiento de la búsqueda de drogas, comprometiendo así la abstinencia incluso tras periodos prolongados (Rehme et al., 2018).

En resumen, los fumadores que recaen mostrarían rendimientos ejecutivos peores en las tareas ejecutivas respecto a los fumadores abstinentes. La impulsividad autoinformada representa el mejor predictor para la probabilidad de recaída y el número de recaídas. Específicamente, la evidencia científica nos alude a que fumadores con mayor impulsividad autoinformada manifiestan más dificultad para controlar sus antojos ya que esta debilidad estaría mediada por una disminución de la actividad de la Corteza Cingulada posterior (CCP) y un aumento en la actividad de Ínsula, Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) y Corteza Cingulada Anterior Dorsal (CCAd) que estaría intensificando la respuesta atencional sesgada a las señales de fumar (Bourque et al., 2013; Li et al., 2017). Asimismo, cabe destacar la contribución de otras tareas ejecutivas

como la tarea Go/NoGo, la tarea DDT y la tarea atencional VSAT. Tomados en conjunto, este patrón ejecutivo y comportamental de los fumadores podría convertirse en un factor de riesgo que dificulta el control y orienta la búsqueda de nicotina (Garcia-Rivas & Deroche-Gamonet, 2019).

Entre las limitaciones de este estudio, cabe destacar que utilizar una muestra no aleatoria e incidental no garantiza la representatividad de la muestra. Por otra parte, la principal fortaleza de nuestro estudio reside en que nos basamos en un enfoque multidimensional para la evaluación de las capacidades inhibitorias (De Wit, 2009) englobada dentro de un diseño prospectivo a largo plazo. Nuestros resultados son novedosos ya que permiten analizar diferencias individuales que predisponen a la reanudación del consumo y posibilitan la inferencia de la asiduidad de ese consumo al cuantificar el número de recaídas. La importancia de estos resultados estriba en el hecho de que se evidencia que la recaída podría estar modulada por diferentes dimensiones. Por otro lado, el carácter naturalista del estudio garantiza mayor semejanza con la práctica clínica, por lo que proponemos investigaciones enmarcadas dentro de esta metodología que indaguen la implicación de variables cognoscitivas en sus posibles complicidades en el proceso de abstinencia.

En lo que respecta al **cuarto objetivo específico**, desarrollar una batería neuropsicológica para la evaluación de la función ejecutiva en fumadores, efectuamos la técnica multivariante de análisis factorial con el propósito de valorar la concordancia y adecuación entre los instrumentos neuropsicológicos propuestos y los componentes del modelo trifactorial de Miyake et al. (2000). En nuestro estudio, la prueba de esfericidad



de Bartlett presentó una significación por debajo del límite de 0,05 lo que indicó que la matriz de datos es válida para continuar con el análisis. El valor KMO de 0,541 indica que la muestra tomada para el estudio es adecuada. Esta primera etapa del análisis verifica que todos los análisis relativos a la pertinencia y validez de la matriz de datos han sido superados satisfactoriamente. En la matriz de componentes rotados existe una clara agrupación de patrones donde prevalecen las variables que definen los factores. Sin embargo, se aplicó el método de rotación VARIMAX para reducir las ambigüedades en las cargas factoriales de las variables y se obtuvo una solución de variación total de tres componentes del 59,6%. Se estableció un primer componente (Actualización) compuesto por VSAT y WAIS que explicaba el 23,33% de la varianza. El segundo componente (Inhibición) compuesto por DDT y GNG al que se le atribuía un 18,71% de la varianza. Y finalmente, un tercer componente (Flexibilidad) con IGT y 5DT que representaba un 17,58% de la varianza. En consecuencia, seis variables se reducen a tres factores que representan tres componentes frecuentemente valorados en la función ejecutiva, permitiendo aceptar la hipótesis de partida propuesta de que las distintas pruebas neuropsicológicas se agruparían en uno de los tres componentes del modelo trifactorial (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000).

Al comparar las puntuaciones en la batería entre los fumadores con largo historial de adicción y fumadores con menor historial de adicción, los resultados evidenciaron que existían diferencias significativas demostrando así la validez discriminante del instrumento. Conjuntamente, las pruebas ANOVA ratificaron que estas diferencias no eran explicadas por variables sociodemográficas relevantes como el género o el estatus socioeconómico. Por lo que estos resultados nos permiten corroborar la segunda hipótesis

previamente planteada que aludía a la capacidad de la batería para diferenciar el rendimiento ejecutivo en función del historial de tabaquismo.

Desde el punto de vista metodológico, la consistencia en la operacionalización y evaluación del FE permitirá mitigar el problema de la impureza de la tarea (Kim-Spoon et al., 2017). No obstante, muchas de las pruebas neuropsicológicas utilizadas frecuentemente en la práctica clínica han sido criticadas por ser poco representativas del mundo real a pesar de su utilidad en la detección de trastornos (Friedman & Miyake, 2017; García-Molina et al., 2007; Verdejo-García & Bechara, 2010; Verdejo-García & Pérez-García, 2007). La apuesta por la orientación ecológica en la evaluación neuropsicológica destaca la importancia de identificar los procesos cognitivos implicados, así como el impacto de estos déficits en los aspectos funcionales de la vida diaria (Tirapu-Ustárrroz, 2007). Los resultados del estudio demuestran que ha sido posible desarrollar una batería de evaluación adaptada al tabaquismo de extensión breve y con una validez discriminante adecuada. La metodología de análisis de datos ha permitido la obtención de factores que integran diferentes componentes de la FE, ofreciendo una visión integrada del funcionamiento ejecutivo en fumadores. Hasta donde sabemos, ninguna investigación ha proporcionado herramientas para la evaluación ejecutiva en el tabaco. La ventaja de este tipo de evaluación especializada sería proporcionar a los psicólogos clínicos una metodología accesible y útil para la evaluación y el tratamiento.

El instrumento presentado ofrece una oportunidad para poder abordar el estudio de la función ejecutiva en fumadores. La optimización en la adquisición de datos, en un tiempo aproximado de 30 minutos, combinada con un amplio abanico de medidas para

obtener eficazmente una visión global del comportamiento ejecutivo, permite considerar esta batería como una aproximación adecuada y plausible para la práctica clínica. También, cabe destacar la utilidad de obtener tres componentes diferentes que permiten acopiar un amplio espectro de procesos y funcionalidades que engloba el funcionamiento ejecutivo. Asimismo, la oportunidad de desarrollar un Perfil de Funcionamiento Ejecutivo atribuible a fumadores simboliza un enlace para visibilizar, lograr parsimonia y estandarizar la evaluación neuropsicológica en tabaquismo puesto que, frecuentemente, la evaluación cognitiva en fumadores resulta un proceso complejo pues persisten en el consumo a pesar de conocer los riesgos (Dinh-Williams et al., 2014; Rochat et al., 2018). Además, una batería basada en la validez ecológica soslaya la inflexibilidad de ciertas tareas de evaluación neuropsicológica que se emplean habitualmente en el contexto clínico.

### **1.1 Implicaciones teóricas.**

Las implicaciones teóricas que se extraen de los diferentes estudios que conforman la presente tesis doctoral promueven el conocimiento del funcionamiento ejecutivo al indagar la contribución específica de cada componente ejecutivo en las diversas etapas de la adicción al tabaco.

El sesgo atencional que manifiestan los fumadores en nuestra muestra es consistente con los trabajos previos que evalúan fumadores (Luijten et al., 2016; Martín-Ríos et al., 2021), contrastan fumadores con exfumadores (Masiero et al., 2019; Rehme et al., 2018) y comparan fumadores con no fumadores (Conti et al., 2019; Harakeh et al., 2012; Hu et al., 2018; Sutherland et al., 2011; Wagner et al., 2013). Las diferencias en la

gestión de los recursos atencionales entre fumadores y no fumadores indican el papel relevante que desempeña el componente ejecutivo de actualización en el mantenimiento del consumo de tabaco. Esta deducción resulta consistente con la idea de que la disminución en el control atencional, tradicionalmente vinculados a la adicción, predispone a pensamientos de deseo rumiante (Hester & Garavan, 2009; Kübler et al., 2005) que explicarían el mantenimiento del consumo inclusive conociendo las consecuencias perniciosas para la salud (Rochat et al., 2018).

Las diferencias encontradas que aluden a diferencias significativas en el rendimiento atencional entre fumadores moderados y fumadores con un largo historial de tabaquismo se enmarcan dentro de la **hipótesis funcional-estructural** que postula que los adictos a la nicotina presentan una superposición de los efectos nocivos estructurales crónicos a los efectos beneficiosos funcionales de la administración aguda (Sutherland et al., 2016). Mientras que la administración aguda de nicotina promueve mejoras de actividad funcional en la corteza prefrontal (CPF) lateral, Corteza Cingulada Anterior (CCA), Tálamo y Núcleo cuneus debidas a la influencia dopaminérgica en regiones tradicionalmente asociadas a la atención, memoria de trabajo y la ejecución de tareas (Gandelman et al., 2018; Sutherland et al., 2015). La cronificación del abuso de nicotina promueve una neuroadaptación, es decir un aumento de la densidad de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) inducida por la disminución funcional de los mismos, una sensibilización del sistema mesocorticolímbico así como cambios en las comunicaciones de los nAChRs con otros neurotransmisores que repercuten en los procesos cognoscitivos (de Kloet et al., 2015; Jiloha, 2010; Kluwe-Schiavon et al., 2020; Levin, 2013; Valentine & Sofuoglu, 2018). En esta línea, estudios previos han demostrado que las neuroadaptaciones derivadas del tabaquismo crónico en los circuitos frontoestriados se traducen tanto en cambios de la funcionalidad neuronal (Bi et al., 2017;

Feng et al., 2016) como en daños estructurales que incluyen disminuciones de densidad y volumen de sustancia gris (Brody et al., 2004) cambios en la integridad estructural de las propiedades de la sustancia blanca (Yuan et al., 2018) mayor volumen del núcleo caudado derecho en fumadores (Yuan et al., 2016).

En relación a la respuesta al tratamiento de deshabituación tabáquica, nuestros resultados reflejan que los fumadores que presentan peor adherencia al tratamiento mostraron un peor rendimiento ejecutivo. Estos resultados se encuentran en consonancia con otras investigaciones previas que asocian el deterioro en el funcionamiento ejecutivo con la respuesta al tratamiento (González-Roz et al., 2019; Harvanko et al., 2019; López-Torrecillas et al., 2014; Luijten et al., 2016; Sheffer et al., 2014). Además, la contribución de tareas ejecutivas vinculadas al componente de inhibición como la tarea Go/NoGo, la tarea de descuento demorado y los errores en la tarea atencional VSAT son relevantes en la adherencia al tratamiento de deshabituación tabáquica. Estas conclusiones se podrían explicar gracias a la **hipótesis de la disfunción del córtex prefrontal** que afectaría no sólo a las capacidades inhibitorias de fumadores fuertemente dependientes sino también a la capacidad de la autorregulación emocional (Dinh-Williams et al., 2014; Flaudias et al., 2016; Lyvers et al., 2014). Concretamente, se vincula dicho patrón conductual con un descenso de actividad en el Córtex Frontal media, Ínsula y Corteza Cingulada Anterior (CCA) (Wang et al., 2018; Yuan et al., 2018). Además, esta hipótesis está basada en las disfunciones frecuentemente reportadas por la investigación neurocientífica en los circuitos frontoestriatales que se asocian empíricamente con problemas en el control cognitivo en fumadores (Feng et al., 2016; Wang et al., 2018; Yuan et al., 2018). Este patrón ejecutivo y comportamental de los fumadores simboliza un factor de riesgo que compromete el control y promueve la búsqueda de nicotina (García-Rivas & Deroche-Gamonet, 2019).

En conclusión, la aportación teórica que desprenden los resultados de la tesis apoyan la hipótesis funcional-estructural (Sutherland et al., 2016), pues representa un modelo explicativo de las alteraciones que soportan los procesos ejecutivos en el tabaquismo crónico, así como la hipótesis de la disfunción del córtex prefrontal (Dinh-Williams et al., 2014) que constituye el resultado de las neuroadaptaciones exigidas por la desensibilización de los receptores colinérgicos junto con neurotoxicidad del tabaco. En resumen, nuestros resultados exponen que los fumadores exhiben bajos rendimientos en tareas que evalúan el componente ejecutivo de *actualización*, que estarían fomentando el mantenimiento del hábito de fumar, junto con peores rendimientos ejecutivos en tareas que involucran tanto el componente de *inhibición* como el componente de *cambio/flexibilidad*, comprometiendo así la abstinencia. En conjunto, estos resultados consuman una contribución significativa al soporte empírico que promueve el conocimiento sobre el funcionamiento neuropsicológico en fumadores, destacando el papel de las funciones ejecutivas en el mantenimiento del consumo y en la respuesta al tratamiento.

## **1.2 Implicaciones clínicas**

Los resultados derivados de la presente tesis doctoral desprenden implicaciones clínicas relevantes al proponer una evaluación completa del funcionamiento ejecutivo en el proceso de intervención tabáquica que enfatiza el papel de los componentes ejecutivos. Siendo la principal aportación de esta tesis el desarrollo de una batería de pruebas de extensión breve, fundamental en población clínica, que permite una evaluación de los principales componentes ejecutivos. Y es que resaltar la influencia de los componentes ejecutivos en tabaquismo promueve nuevos tratamientos basados en la estimulación y/o

rehabilitación de las funciones ejecutivas y cognitivas, que están demostrando eficacia (Valentine & Sofuoglu, 2018).

Partiendo de que la conducta de tabaquismo es un daño evitable que la perspectiva biomédica no resuelve, identificar variables mediadoras que motivan el uso de la nicotina resulta crucial a fin de desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces (O'Dell & Torres, 2014). Por esta razón, el interés que pueda suscitar la presente tesis permite clarificar las implicaciones de variables neuropsicológicas en aspectos clínicos de la conducta de fumar tan relevantes y herméticos como el mantenimiento del hábito. Nuestros resultados también indican que las medidas que evalúan el componente ejecutivo de actualización podrían ser útiles para predecir prospectivamente los años de adicción, de modo que podrían utilizarse para identificar a los potenciales fumadores severos. Además, el comportamiento de fumar refleja una disminución en el rendimiento de tareas que demandan memoria de trabajo y capacidad atencional que requiere búsqueda visual. Por lo que las implicaciones para la salud pública derivadas de los resultados expuestos enfatizan la necesidad de reevaluar la eficacia de las etiquetas gráficas de advertencia y prevención del consumo exhibidas en los paquetes de cigarrillos (OMS, 2003).

Por último, disponer de una batería neuropsicológica para la evaluación de la función ejecutiva específica para tabaquismo, suficientemente amplia para recoger la heterogeneidad de criterios y parámetros que desde la aproximación biomédica no se reconocen, facilita la comparación y replicación de los resultados experimentales.

## 2. Conclusiones

En función de los resultados obtenidos en la presente tesis, se derivan las siguientes conclusiones:

1. Medidas alternativas y novedosas como los *años de adicción* constituye una variable prometedora para el estudio del funcionamiento ejecutivo en tabaquismo facilitando el entendimiento de los mecanismos neuropsicológicos que sustentan la adicción a la nicotina.
2. El componente de *actualización* representa el mejor predictor para predecir los años de adicción al tabaco. En concreto, el comportamiento de fumar se vincula con una disminución en la memoria de trabajo y la capacidad de atención que requiere una búsqueda visual.
3. Los déficits en el rendimiento de la memoria de trabajo que implican búsqueda visual se asocian con mayor historial de años de consumo, incluso teniendo en cuenta la edad como covariable.
4. La severidad de la dependencia a la nicotina, así como la severidad de consumo diario de cigarrillos se asocian con peores rendimientos en tareas ejecutivas sensibles a al componente *actualización*.
5. Los fumadores en recaídas presentan alteraciones neuropsicológicas en los componentes ejecutivos de *actualización*, *inhibición* y *cambio/flexibilidad* respecto a los fumadores que se mantuvieron abstinentes tras 12 meses de seguimiento clínico.



6. El número de recaídas se predice significativamente por tareas que involucran la capacidad de inhibición de la respuesta prepotente junto con la impulsividad autoinformada. En concreto, la medida autoinformada de Impulsividad No Planeada constituye el mejor predictor, exponiendo que tanto un patrón ejecutivo como comportamental en fumadores podría representar un factor de riesgo que dificulta el control y orienta la búsqueda de nicotina.

7. Los déficits en el funcionamiento ejecutivo de tareas que implican el componente *inhibición* y cambio/flexibilidad junto con la impulsividad autoinformada son los mejores predictores del riesgo de recaída tras 12 meses de seguimiento clínico.

8. Contabilizar el número de recaídas durante el seguimiento clínico constituye una variable novedosa y relevante para caracterizar un perfil de funcionamiento ejecutivo.

9. La batería propuesta representa una herramienta útil para la evaluación de la función ejecutiva en tabaquismo. La breve extensión de aplicación permite su uso en el ámbito clínico sensible a la evaluación de componentes ejecutivos alterados en fumadores.

### **3. Perspectivas futuras**

Los resultados de esta tesis doctoral abren nuevas perspectivas de investigación entre las cuales destacamos las siguientes:

1. Profundizar en el examen de la dirección de causalidad de las alteraciones del funcionamiento ejecutivo en fumadores dependientes.
2. Estudiar otros factores premórbidos tales como los rasgos de personalidad, déficits atencionales o ejecutivos que puedan mediar y contribuir la relación entre funcionamiento ejecutivo y tabaquismo.
3. Aplicar los avances y el conocimiento aportados por la investigación empírica en neuropsicología en las intervenciones de deshabituación tabáquica, favoreciendo la recuperación de aquellos aspectos cognoscitivos que comprometan la adherencia al tratamiento.
4. Explorar la capacidad de los componentes ejecutivos para preceder nuevas variables clínicas relevantes en el proceso de rehabilitación tales como patrón de consumo, antecedentes de consumo familiar o inicio temprano.
5. Determinar si el patrón atencional que predice el mantenimiento del consumo constituye un elemento precedente al consumo, o bien simboliza una consecuencia derivada del mismo.

6. Desarrollar instrumentos específicos y relevantes para estudiar el funcionamiento ejecutivo en fumadores que establezcan herramientas con capacidad predictiva para alcanzar el abandono del hábito puesto que constituye un objetivo prioritario en las políticas preventivas.

7. Explorar la aplicación de los hallazgos neuropsicológicos sobre los mensajes publicitarios de prevención del consumo y las etiquetas gráficas de advertencia para el control del tabaquismo. En concreto, valorar la eficacia y viabilidad de las mismas teniendo presente las implicaciones atencionales derivadas del tabaquismo crónico.

## **Referencias**

- Abdolahi, A., Acosta, G., Breslin, F. J., Hemby, S. E., & Lynch, W. J. (2010). Incubation of nicotine seeking is associated with enhanced protein kinase A-regulated signaling of dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in the insular cortex. *European Journal of Neuroscience*, *31*(4), 733-741. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07114.x>
- Acosta Barreto, M. R., Juárez Acosta, F., & Cuartas Arias, M. (2017). Funciones ejecutivas y antecedentes familiares de alcoholismo en adolescentes. *Pensamiento Psicológico*, *16*(1), 57-68. <https://doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI16-1.feaf>
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(10), 1731-1737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.047>
- Ambrosini, E., Arbula, S., Rossato, C., Pacella, V., & Vallesi, A. (2019). Neurocognitive architecture of executive functions: A latent variable analysis. *Cortex*, *119*, 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.07.013>
- American Psychiatric Association and others. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Anderson, P. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, *8*(2), 71-82. <https://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
- Anderson, P. (2010). Executive Functions and the Frontal Lobes. En V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.), *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203837863>
- Assis, R. L. de A., Junho, B. T., & Campos, V. R. (2019). Menor performance das funções executivas prediz maior consumo de álcool e tabaco em adolescentes. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *68*(3), 146-152. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000240>
- Babor, T. F., Ramon De La Fuente, J., Saunders, J., & Grant, M. (2001). The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary Health Care. En *Primary care*.
- Barkley, R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology review*, *11*(1), 1-29. <https://doi.org/10.1023/a:1009085417776>
- Bauselas, E. (2014). Funciones ejecutivas: nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *Acción Psicológica*, *11*(1), 21-34.

- <https://doi.org/10.5944/ap.1.1.13789>
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458-1463.  
<https://doi.org/10.1038/nn1584>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). Beck depression inventory (BDI). *Archives of general psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Becoña, E., Fernández del Río, E., López Durán, A., Martínez Pradedá, Ú., Martínez Vispo, C., & Rodríguez Cano, R. A. (2014). El tratamiento psicológico de la dependencia del tabaco. Eficacia, barreras y retos para el futuro. *Papeles del psicólogo*, 35(3), 161-168.
- Bedi, G., Preston, K. L., Epstein, D. H., Heishman, S. J., Marrone, G. F., Shaham, Y., & De Wit, H. (2011). Incubation of cue-induced cigarette craving during abstinence in human smokers. *Biological Psychiatry*, 69(7), 708-711.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.014>
- Bi, Y., Yuan, K., Guan, Y., Cheng, J., Zhang, Y., Li, Y., Yu, D., Qin, W., & Tian, J. (2017). Altered resting state functional connectivity of anterior insula in young smokers. *Brain Imaging and Behavior*, 11(1), 155-165.  
<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9511-z>
- Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., Khazaal, Y., Zullino, D., & Van der Linden, M. (2010). Lack of inhibitory control predicts cigarette smoking dependence: Evidence from a non-deprived sample of light to moderate smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(1-2), 164-167. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.06.006>
- Bodenburg, S., & Dopsloff, N. (2008). The Dysexecutive Questionnaire Advanced. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(1), 75-78.  
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31815faa2b>
- Bolego, C. (2002). Smoking and gender. *Cardiovascular Research*, 53(3), 568-576.  
[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00520-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00520-X)
- Bourque, J., Mendrek, A., Dinh-Williams, L., & Potvin, S. (2013). Neural circuitry of impulsivity in a cigarette craving paradigm. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 67.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00067>
- Brandon, T. H., Herzog, T. A., Irvin, J. E., & Gwaltney, C. J. (2004). Cognitive and

- social learning models of drug dependence: Implications for the assessment of tobacco dependence in adolescents. *Addiction*, 99(SUPPL. 1), 51-77.  
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00737.x>
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., Bota, R. G., Bartzokis, G., & London, E. D. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*, 55(1), 77-84. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00610-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00610-3)
- Burgess, P. W. (2004). Theory and methodology in executive function research. En *Methodology of Frontal and Executive Function* (pp. 79-113). Taylor and Francis.  
<https://doi.org/10.4324/9780203344187-8>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263-272.  
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Caggiula, A. R., Donny, E. C., Palmatier, M. I., Liu, X., Chaudhri, N., & Sved, A. F. (2008). The Role of Nicotine in Smoking: A Dual-Reinforcement Model. En *Nebraska Symposium on Motivation* (Vol. 55, pp. 91-109). NIH Public Access.  
[https://doi.org/10.1007/978-0-387-78748-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-78748-0_6)
- Carlson, N. R., Birkett, M. A., & Redolar Ripoll, D. (2018). *Fisiología de la conducta* (12<sup>a</sup>). Pearson.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319-333.  
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Caspers, K., Arndt, S., Yucuis, R., McKirgan, L., & Spinks, R. (2010). Effects of Alcohol- and Cigarette-Use Disorders on Global and Specific Measures of Cognition in Middle-Age Adults. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71(2), 192-200. <https://doi.org/10.15288/jsad.2010.71.192>
- Catarizaro, S. J., & Mearns, J. (1990). Measuring Generalized Expectancies for Negative Mood Regulation: Initial Scale Development and Implications. *Journal of Personality Assessment*, 54(3-4), 546-563.  
<https://doi.org/10.1080/00223891.1990.9674019>
- Cattell, R. B. (1988). The meaning and strategic use of factor analysis. En *Handbook of multivariate experimental psychology*, 2nd ed. (pp. 131-203). Plenum Press.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0893-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0893-5_4)

- Cloninger, C. R. (1993). A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, *50*(12), 975.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Cohen, S., Kamarch, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behaviour*, 385-396.
- Colby, S. M., Tiffany, S. T., Shiffman, S., & Niaura, R. S. (2000). Measuring nicotine dependence among youth: a review of available approaches and instruments. *Drug and Alcohol Dependence*, *59*(SUPPL. 1), 23-39. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00163-5)
- Conners, C. K., & Sitarenios, G. (2011). Conners' Continuous Performance Test (CPT). En *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 681-683). Springer New York.  
[https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1535](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1535)
- Conti, A. A., McLean, L., Tolomeo, S., Steele, J. D., & Baldacchino, A. (2019). Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *96*, 143-154.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.017>
- Contreras-Rodríguez, O., Albein-Urios, N., Vilar-López, R., Perales, J. C., Martínez-Gonzalez, J. M., Fernández-Serrano, M. J., Lozano-Rojas, O., Clark, L., & Verdejo-García, A. (2016). Increased corticolimbic connectivity in cocaine dependence versus pathological gambling is associated with drug severity and emotion-related impulsivity. *Addiction Biology*, *21*(3), 709-718.  
<https://doi.org/10.1111/adb.12242>
- Cook, J. W., Lanza, S. T., Chu, W., Baker, T. B., & Piper, M. E. (2017). Anhedonia: Its Dynamic Relations With Craving, Negative Affect, and Treatment During a Quit Smoking Attempt. *Nicotine & Tobacco Research*, *19*(6), 703-709.  
<https://doi.org/10.1093/NTR/NTW247>
- Cornblatt, B. A., Risch, N. J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, *26*(2), 223-238. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90076-5](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90076-5)
- Corominas, R. M., Roncero, A. C., Bruguera, C. E., & Casas, B. M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, *44*(01), 23.  
<https://doi.org/10.33588/rn.4401.2006222>
- Cox, L. S., Tiffany, S. T., & Christen, A. G. (2001). Evaluation of the brief



- questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine & Tobacco Research*, 3(1), 7-16.  
<https://doi.org/10.1080/14622200020032051>
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Chapter 11 - Executive functions. En M. D'Esposito & J. H. Grafman (Eds.), *The Frontal Lobes* (Vol. 163, pp. 197-219). Elsevier. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2)
- Crowne, D. P., & Marlowe, D. (1960). A new scale of social desirability independent of psychopathology. *Journal of Consulting Psychology*, 24(4), 349-354.  
<https://doi.org/10.1037/h0047358>
- Cui, Y., Robinson, J. D., Versace, F., Lam, C. Y., Minnix, J. A., Karam-Hage, M., Dani, J. A., Kosten, T. R., Wetter, D. W., Brown, V. L., & Cinciripini, P. M. (2012). Differential cigarette-related startle cue reactivity among light, moderate, and heavy smokers. *Addictive Behaviors*, 37(8), 885-889.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.02.003>
- Damasio, A. R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews*, 26(2-3), 83-86. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00064-7)
- de Kloet, S. F., Mansvelder, H. D., & De Vries, T. J. (2015). Cholinergic modulation of dopamine pathways through nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 97(4), 425-438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.014>
- de Sonneville, L. (1999). Amsterdam Neuropsychological Tasks: A computer-aided assessment program. *Cognitive ergonomics, clinical assessment, and computer-assisted learning: Computers in psychology*, 6, 187-203.
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14(1), 22-31.  
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>
- Delgado-Mejía, I. D., & Etchepareborda, M. C. (2005). Diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 4(4), 161-165.  
[https://doi.org/10.1016/s1578-1550\(05\)75134-2](https://doi.org/10.1016/s1578-1550(05)75134-2)
- Detandt, S., Bazan, A., Quertemont, E., & Verbanck, P. (2017). Smoking addiction: the shift from head to hands: Approach bias towards smoking-related cues in low-dependent versus dependent smokers. *Journal of Psychopharmacology*, 31(7), 819-829. <https://doi.org/10.1177/0269881117699606>

- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, N. M., Gomes, C. M. A., Reppold, C. T., Fioravanti-Bastos, A. C., Pires, E. U., Carreiro, L. R. R., & Seabra, A. G. (2015). Investigação da estrutura e composição das funções executivas: análise de modelos teóricos. *Revista Psicologia - Teoria e Prática*, *17*(2), 140-152. <https://doi.org/10.15348/1980-6906/psicologia.v17n2p140-152>
- Dickter, C. L., Forestell William, C. A., & Sarah Volz, M. (2018). *The Effect of Parental Smoking on Preadolescents' Implicit and Explicit Perceptions of Smoking-Related Cues*. <https://doi.org/10.1037/adb0000420>
- Dinh-Williams, L., Mendrek, A., Dumais, A., Bourque, J., & Potvin, S. (2014). Executive-affective connectivity in smokers viewing anti-smoking images: An fMRI study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *224*(3), 262-268.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.018>
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, *30*, 412-431. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2010). Chronic Cigarette Smoking: Implications for Neurocognition and Brain Neurobiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*(10), 3760-3791.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph7103760>
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2012). A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers. *Drug and alcohol dependence*, *122*(1-2), 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.09.019>
- Echavarría, L. M. (2017). Modelos explicativos de las funciones ejecutivas. *Revista de Investigación en Psicología*, *20*(1), 237.  
<https://doi.org/10.15381/rinvp.v20i1.13534>
- Eissenberg, T. (2004). Measuring the emergence of tobacco dependence: the contribution of negative reinforcement models. *Addiction*, *99*(SUPPL. 1), 5-29.  
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00735.x>
- Eriksen, C. W., & Schultz, D. W. (1979). Information processing in visual search: a continuous flow conception and experimental results. *Perception & psychophysics*, *25*(4), 249-263. <https://doi.org/10.3758/bf03198804>
- EUROSTAT. (2014). *Smoking of tobacco products by sex, age and educational attainment level*.

- [https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_ehis\\_sk1e&lang=en](https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_ehis_sk1e&lang=en)
- Fagerstrom, K. O., & Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of behavioral medicine*, *12*(2), 159-182. <https://doi.org/10.1007/BF00846549>
- Feng, D., Yuan, K., Li, Y., Cai, C., Yin, J., Bi, Y., Cheng, J., Guan, Y., Shi, S., Yu, D., Jin, C., Lu, X., Qin, W., & Tian, J. (2016). Intra-regional and inter-regional abnormalities and cognitive control deficits in young adult smokers. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9427-z>
- Flaudias, V., Picot, M. C., Lopez-Castroman, J., Llorca, P.-M., Schmitt, A., Perriot, J., Georgescu, V., Courtet, P., Quantin, X., & Guillaume, S. (2016). Executive Functions in Tobacco Dependence: Importance of Inhibitory Capacities. *PLOS ONE*, *11*(3), e0150940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150940>
- Food and Drug Administration. (2017). *¿Quiere dejar de fumar? Los productos aprobados por la FDA pueden ayudarle | FDA*. 12/11/2017. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/quiere-dejar-de-fumar-los-productos-aprobados-por-la-fda-pueden-ayudarle>
- Foreman, L. M., Baetu, I., Rego, J., Collins-Praino, L. E., & Moustafa, A. A. (2020). Theories of compulsive drug use: A brief overview of learning and motivation processes. En *Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction* (pp. 137-185). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816979-7.00007-8>
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2006). Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults-a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, *28*(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.06.003>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, *86*, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual Differences in Executive Functions Are Almost Entirely Genetic in Origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, *137*(2), 201-225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of neurocytology*, *31*(3-5), 373-385. <https://doi.org/10.1023/a:1024190429920>
- Fuster, J. M. (2008). Anatomy of the Prefrontal Cortex. En *The Prefrontal Cortex* (pp.

- 7-58). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373644-4.00002-5>
- Fuster, J. M. (2015). *The Prefrontal Cortex* (Academic Press (ed.); Fifth). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-06164-9>
- Gandelman, J. A., Kang, H., Antal, A., Albert, K., Boyd, B. D., Conley, A. C., Newhouse, P., & Taylor, W. D. (2018). Transdermal Nicotine for the Treatment of Mood and Cognitive Symptoms in Nonsmokers With Late-Life Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(5). <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12137>
- Gandelman, J. A., Newhouse, P., & Taylor, W. D. (2018). Nicotine and networks: Potential for enhancement of mood and cognition in late-life depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.018>
- García-Molina, A., Roig-Rovira, J., & Tirapu-Ustárroz, J. (2007). Validez ecológica en la exploración de las funciones ejecutivas. *Anales de Psicología*, *23*(2), 289-299. <https://doi.org/https://doi.org/10.6018/analesps>
- Garcia-Rivas, V., & Deroche-Gamonet, V. (2019). Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addiction Biology*, *24*(3), 317-334. <https://doi.org/10.1111/adb.12607>
- Gilewski, M. J., Zelinski, E. M., & Schaie, K. W. (1990). The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychology and aging*, *5*(4), 482-490. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.5.4.482>
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin card sorting test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*(2), 159-165. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830140071013>
- Golden, C. J. (1976). Identification of brain disorders by the stroop color and word test. *Journal of Clinical Psychology*, *32*(3), 654-658. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(197607\)32:3<654::AID-JCLP2270320336>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-4679(197607)32:3<654::AID-JCLP2270320336>3.0.CO;2-Z)
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*(10), 1642-1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Gonçalves, A. P. B., Tarrasconi, M. A., Holz, M. R., Kochhann, R., & Paz Fonseca, R. (2019). Cognitive flexibility and inhibition in single-versus multiple-domain mild cognitive impairment: A comparative and discriminative analysis. *Psychology and*

- Neuroscience*, 12(2), 209-223. <https://doi.org/10.1037/pne0000160>
- González-Roz, A., Secades-Villa, R., Pericot-Valverde, I., Weidberg, S., & Alonso-Pérez, F. (2019). Effects of Delay Discounting and Other Predictors on Smoking Relapse. *The Spanish Journal of Psychology*, 22, E9.  
<https://doi.org/10.1017/sjp.2019.11>
- Grace, J. (2011). Frontal Systems Behavior Scale. En *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 1090-1093). Springer New York.  
[https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1895](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1895)
- Grant, D. A., & Berg, E. A. A. E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigel-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411.  
<https://doi.org/10.1037/h0059831>
- Gustavson, D. E., Stallings, M. C., Corley, R. P., Miyake, A., Hewitt, J. K., & Friedman, N. P. (2017). Executive Functions and Substance Use: Relations in Late Adolescence and Early Adulthood. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(2), 257-270. <https://doi.org/10.1037/abn0000250>
- Hair, J. F., Anderson, R. E., Tatham, R. L., & Black, W. C. (2004). *Análisis multivariante* (Pearson Prentice Hall (ed.); 5º).
- Hall, F. S., Der-Avakian, A., Gould, T. J., Markou, A., Shoaib, M., & Young, J. W. (2015). Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 58, 168-185.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.004>
- Hall, P. A., Fong, G. T., & Epp, L. J. (2013). Cognitive and personality factors in the prediction of health behaviors: an examination of total, direct and indirect effects. *Journal of Behavioral Medicine*, 37(6), 1057-1068.  
<https://doi.org/10.1007/s10865-013-9535-4>
- Hamilton, M. (1967). Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278-296.  
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Hamilton, M. (1969). Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 3, 76-79.
- Harakeh, Z., de Sonnevile, L., van den Eijnden, R. J. J. M., Huizink, A. C., Reijneveld, S. A., Ormel, J., Verhulst, F. C., Monshouwer, K., & Vollebergh, W. A. M. (2012). The association between neurocognitive functioning and smoking in adolescence:

- The TRAILS study. *Neuropsychology*, 26(5), 541-550.  
<https://doi.org/10.1037/a0029217>
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1256>
- Harvanko, A. M., Strickland, J. C., Slone, S. A., Shelton, B. J., & Reynolds, B. A. (2019). Dimensions of impulsive behavior: Predicting contingency management treatment outcomes for adolescent smokers. *Addictive Behaviors*, 90, 334-340.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.11.031>
- Hefler, M., & Gartner, C. E. (2020). The tobacco industry in the time of COVID-19: time to shut it down? *Tobacco Control*, 29(3), 245-246.  
<https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055807>
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210(4), 453-469. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest: VLMT*. Manual. Beltz-Test.
- Hester, R., & Garavan, H. (2009). Neural mechanisms underlying drug-related cue distraction in active cocaine users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.12.009>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1-55.  
<https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
- Hu, P., Huang, L., Zhou, S., Shi, Q., Xiao, D., & Wang, C. (2018). Smoking status and cognitive performance among vocational school students in Beijing, China. *Respiratory Medicine*, 135(9), 8-11. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.008>
- Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., & Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: Issues and recommendations. *Nicotine and Tobacco Research*, 5(1), 13-25.  
<https://doi.org/10.1080/14622200307270>

- Husten, C. G. (2009). How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? *Nicotine & Tobacco Research, 11*(2), 111-121.  
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntp010>
- Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience, 2*(10), 695-703.  
<https://doi.org/10.1038/35094560>
- IBM Corp. Released. (2017). *IBM SPSS Statistics for Macintosh* (Version 25.0). NY: IBM Corp.
- Instituto Nacional de Estadística. (2017). *Consumo de tabaco según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años*.  
<https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/a2011/p06/&file=06017.px>
- Jersild, A. T. (1927). Mental set and shift. *Archives of Psychology, 14*, 89, 81.
- Jiloha, R. C. (2010). Biological basis of tobacco addiction: Implications for smoking-cessation treatment. *Indian Journal of Psychiatry, 52*(4), 301-307.  
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.74303>
- Joliffe, I. T., & Morgan, B. (1992). Principal component analysis and exploratory factor analysis. *Statistical Methods in Medical Research, 1*(1), 69-95.  
<https://doi.org/10.1177/096228029200100105>
- Kim-Spoon, J., Kahn, R. E., Lauharatanahirun, N., Deater-Deckard, K., Bickel, W. K., Chiu, P. H., & King-Casas, B. (2017). Executive functioning and substance use in adolescence: Neurobiological and behavioral perspectives. *Neuropsychologia, 100*, 79-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.020>
- Kirby, K. N., Petry, N. M., & Bickel, W. K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology: General, 128*(1), 78-87. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.128.1.78>
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology, 55*(4), 352-358.  
<https://doi.org/10.1037/h0043688>
- Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., Viola, T. W., & Moustafa, A. A. (2020). Executive functioning and substance use disorders. En *Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction* (pp. 3-20). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816979-7.00001-7>
- Kräplin, A., Dshemuchadse, M., Behrendt, S., Scherbaum, S., Goschke, T., &

- Bühringer, G. (2014). Dysfunctional decision-making in pathological gambling: Pattern specificity and the role of impulsivity. *Psychiatry Research, 215*(3), 675-682. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.041>
- Kräplin, A., Scherbaum, S., Bühringer, G., & Goschke, T. (2019). Decision-making and inhibitory control after smoking-related priming in nicotine dependent smokers and never-smokers. *Addictive Behaviors, 88*, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.020>
- Krishnan-Sarin, S., Reynolds, B., Duhig, A. M., Smith, A., Liss, T., McFetridge, A., Cavallo, D. A., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2007). Behavioral impulsivity predicts treatment outcome in a smoking cessation program for adolescent smokers. *Drug and Alcohol Dependence, 88*(1), 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.09.006>
- Kübler, A., Murphy, K., & Garavan, H. (2005). Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *European Journal of Neuroscience, 21*(7), 1984-1992. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04027.x>
- Kuehn, B. M. (2008). Updated US Smoking Cessation Guideline Advises Counseling, Combining Therapies. *Journal of the American Medical Association, 299*(23), 2736. <https://doi.org/10.1001/jama.299.23.2736>
- Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2015). Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical Pharmacology, 97*(4), 498-511. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.07.029>
- Larson, G. E., Merritt, C. R., & Williams, S. E. (1988). Information processing and intelligence: Some implications of task complexity. *Intelligence, 12*(2), 131-147. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0160-2896\(88\)90012-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0160-2896(88)90012-8)
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology, 21*(1), 59-80. <https://doi.org/https://doi.org/10.1348/026151003321164627>
- Lejuez, C. W., Aklin, W., Bornovalova, M., & Moolchan, E. (2005). Differences in risk-taking propensity across inner-city adolescent ever- and never-smokers. *Nicotine & Tobacco Research, 7*(1), 71-79. <https://doi.org/10.1080/14622200412331328484>
- Levin, E. D. (2013). Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive



- functions. *Biochemical pharmacology*, 86(8), 1145-1152.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.021>
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.  
<https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Li, S., Yang, Y., Hoffmann, E., Tyndale, R. F., & Stein, E. A. (2017). CYP2A6 Genetic Variation Alters Striatal-Cingulate Circuits, Network Hubs, and Executive Processing in Smokers. *Biological Psychiatry*, 81(7), 554-563.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.013>
- Li, Y., Yuan, K., Cai, C., Feng, D., Yin, J., Bi, Y., Shi, S., Yu, D., Jin, C., von Deneen, K. M., Qin, W., & Tian, J. (2015). Reduced frontal cortical thickness and increased caudate volume within fronto-striatal circuits in young adult smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 211-219.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.023>
- Liu, W., Tao, Z.-W., Wang, L., Yuan, M.-L., Liu, K., Zhou, L., Wei, S., Deng, Y., Liu, J., Liu, H.-G., Yang, M., & Hu, Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1032-1038.  
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. En *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. (pp. 189-239). Academic Press.
- Lopes, F. M., Pires, A. V., & Bizarro, L. (2014). Attentional bias modification in smokers trying to quit: A longitudinal study about the effects of number of sessions. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(1), 50-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.03.002>
- López-Torrecillas, F. (1996). *Estrés, afrontamiento, variables de personalidad y consumo de drogas* [Tesis doctoral: Universidad de Granada].  
<http://hdl.handle.net/10481/14874>
- López-Torrecillas, F., Perales, J. C., Nieto-Ruiz, A., & Verdejo-García, A. (2014). Temperament and Impulsivity Predictors of Smoking Cessation Outcomes. *PLoS ONE*, 9(12), e112440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112440>
- Lovibond, S. H., & Lovibond, P. F. (1995). *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales* (2nd Ed.). Psychology Foundation.

- Luijten, M., Kleinjan, M., & Franken, I. H. A. (2016). Event-related potentials reflecting smoking cue reactivity and cognitive control as predictors of smoking relapse and resumption. *Psychopharmacology*, *233*(15-16), 2857-2868. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4332-8>
- Luijten, M., Littel, M., & Franken, I. H. A. (2011). Deficits in inhibitory control in smokers during a Go/Nogo task: An investigation using event-related brain potentials. *PLoS ONE*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018898>
- Luria, A. R. (1976). *The working brain: An introduction to neuropsychology*. Basic Book.
- Lydon, D. M., Wilson, S. J., Child, A., & Geier, C. F. (2014). Adolescent brain maturation and smoking: what we know and where we're headed. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *45*, 323-342. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.003>
- Lyvers, M., Carlopio, C., Bothma, V., & Edwards, M. S. (2013). Mood, mood regulation expectancies and frontal systems functioning in current smokers versus never-smokers in China and Australia. *Addictive Behaviors*, *38*(11), 2741-2750. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.07.002>
- Lyvers, M., Carlopio, C., Bothma, V., & Edwards, M. S. (2014). Mood, Mood Regulation, and Frontal Systems Functioning in Current Smokers, Long-Term Abstinent Ex-Smokers, and Never-Smokers. *Journal of Psychoactive Drugs*, *46*(2), 133-139. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.876522>
- Maestú, U. F., Pereda, de P. E., & Del Pozo Guerrero, F. (2015). *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano* (Elsevier (ed.)).
- Mahlberg, J., & Moustafa, A. A. (2020). It's all about context: The environment and substance use. En *Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction* (pp. 85-111). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816979-7.00005-4>
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, *38*(2), 143-162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-V](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-V)
- Martín Ríos, R., López-Torrecillas, F., & Martín Tamayo, I. (2021). Executive Functions in Tobacco Use Disorder: New Challenges and Opportunities. *Frontiers in Psychiatry*, *12*(March), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.586520>
- Martins, J. S., Bartholow, B. D., Cooper, M. L., Von Gunten, C. D., & Wood, P. K. (2018). Associations between executive functioning, affect-regulation drinking

- motives, and alcohol use and problems. *Psychology of Addictive Behaviors*, 32(1), 16-28. <https://doi.org/10.1037/adb0000324>
- Masiero, M., Lucchiari, C., Maisonneuve, P., Pravettoni, G., Veronesi, G., & Mazzocco, K. (2019). The Attentional Bias in Current and Former Smokers. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00154>
- McCleron, F. J., Addicott, M. A., & Sweitzer, M. M. (2015). Smoking abstinence and neurocognition: Implications for cessation and relapse. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 23, 193-227. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13665-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13665-3_8)
- McCleron, F. J., Froeliger, B., Rose, J. E., Kozink, R. V., Addicott, M. A., Sweitzer, M. M., Westman, E. C., & Van Wert, D. M. (2016). The effects of nicotine and non-nicotine smoking factors on working memory and associated brain function. *Addiction Biology*, 21(4), 954-961. <https://doi.org/10.1111/adb.12253>
- McCorkindale, A. N., Sheedy, D., Kril, J. J., & Sutherland, G. T. (2016). The effects of chronic smoking on the pathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol*, 53, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.04.002>
- Mills, E. J., Wu, P., Spurden, D., Ebbert, J. O., & Wilson, K. (2009). Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinence: A systematic review and meta-analysis. *Harm Reduction Journal*, 6, 25. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-6-25>
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Molero Chamizo, A., & Muñoz Negro, J. E. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivos*, 7(3), 137-152. [https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(05\)74521-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(05)74521-9)
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

- Morales-Millán, K. L., Arroyo-Pérez, Y., González-Viruet, M., & Sánchez-Cardona, I. (2021). Relación entre medidas neuropsicológicas de ejecución y autoinforme de las funciones ejecutivas. *Revista Evaluar*, 21(1), 53-72.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.35670/1667-4545.v21.n1.32832>
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81(2), 111-121.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x>
- Moustafa, A. A. (2020). Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction. En A. Press (Ed.), *Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-01481-4>
- Myerson, J., Green, L., & Warusawitharana, M. (2001). Area under the curve as a measure of Discounting. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 76(2), 235-243. <https://doi.org/10.1901/jeab.2001.76-235>
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9(3), 353-383.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0010-0285\(77\)90012-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0010-0285(77)90012-3)
- Newhouse, P., Kellar, K., Aisen, P., White, H., Wesnes, K., Coderre, E., Pfaff, A., Wilkins, H., Howard, D., & Levin, E. d. (2012). Nicotine treatment of mild cognitive impairment. *Neurology*, 78(2), 91-101.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efcbb>
- Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J., & Fredrickson, B. L. (1993). Response Styles and the Duration of Episodes of Depressed Mood. *Journal of Abnormal Psychology*, 102(1), 20-28. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.102.1.20>
- O'Dell, L. E., & Torres, O. V. (2014). A mechanistic hypothesis of the factors that enhance vulnerability to nicotine use in females. *Neuropharmacology*, 76(PART B), 566-580. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.055>
- Oliver, J. A., & Drobos, D. J. (2012). Visual search and attentional bias for smoking cues: The role of familiarity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(6), 489-496. <https://doi.org/10.1037/a0029519>
- Oliver, J. A., Jentink, K. G., Drobos, D. J., & Evans, D. E. (2016). *Smokers Exhibit Biased Neural Processing of Smoking and Affective Images*.  
<https://doi.org/10.1037/hea0000350.supp>
- Oquendo, M., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *European*

- Journal of Psychiatry*, 15(3), 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.07.002>
- Otero, M., & Ayesta, F. J. (2004). El tabaquismo como trastorno adictivo. *Trastornos Adictivos*, 6(2), 78-88. [https://doi.org/10.1016/s1575-0973\(04\)70148-8](https://doi.org/10.1016/s1575-0973(04)70148-8)
- Paelecke-Habermann, Y., Paelecke, M., Giegerich, K., Reschke, K., & Kübler, A. (2013). Implicit and explicit reward learning in chronic nicotine use. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(1-2), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.09.004>
- Panikratova, Y. R., Vlasova, R. M., Akhutina, T. V., Korneev, A. A., Sinitsyn, V. E., & Pechenkova, E. V. (2020). Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. *International Journal of Psychophysiology*, 151, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013>
- Patterson, F., Jepson, C., Loughhead, J., Perkins, K., Strasser, A. A., Siegel, S., Frey, J., Gur, R., & Lerman, C. (2010). Working memory deficits predict short-term smoking resumption following brief abstinence. *Drug and alcohol dependence*, 106(1), 61-64. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.07.020>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51: 768-774. *Journal of clinical psychology*, 51, 768-774. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:63.0.CO;2-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:63.0.CO;2-1)
- Paulus, M. P., & Stewart, J. L. (2014). Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology*, 76(PART B), 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.002>
- Pavlov, I. P. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences*, 17(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Perkins, K. A., Karelitz, J. L., Giedgowd, G. E., & Conklin, C. A. (2013). Negative mood effects on craving to smoke in women versus men. *Addictive Behaviors*, 38(2), 1527-1531. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.06.002>
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Castellanos, F. X., & Spanish Resting State Network. (2011). [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Revista de neurologia*, 52 Suppl 1(0 1), S3-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365601>
- Rehme, A. K., Bey, K., Frommann, I., Mogg, K., Bradley, B. P., Bludau, J., Block, V.,

- Sträter, B., Schütz, C. G., & Wagner, M. (2018). Selective attention to smoking cues in former smokers. *European Neuropsychopharmacology*, *28*(2), 276-284. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.003>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271-276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Reynolds, B., & Fields, S. (2012). Delay discounting by adolescents experimenting with cigarette smoking. *Addiction*, *107*(2), 417-424. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03644.x>
- Reynolds, B., Richards, J. B., Horn, K., & Karraker, K. (2004). Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behavioural Processes*, *65*(1), 35-42. [https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(03\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(03)00109-8)
- Richard, Y., & Moustafa, A. A. (2020). Impulsive behavior in drug addiction: Clinical, cognitive, and neural correlates. En *Cognitive, Clinical, and Neural Aspects of Drug Addiction* (pp. 21-40). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816979-7.00002-9>
- Roberts, R. J., Hager, L. D., & Heron, C. (1994). Prefrontal cognitive processes: Working memory and inhibition in the antisaccade task. *Journal of Experimental Psychology: General*, *123*(4), 374.
- Rochat, L., Maurage, P., Heeren, A., & Billieux, J. (2018). Let's Open the Decision-Making Umbrella: A Framework for Conceptualizing and Assessing Features of Impaired Decision Making in Addiction. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9387-3>
- Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, *124*(2), 207-231. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.124.2.207>
- Rupprecht, L. E., Smith, T. T., Schassburger, R. L., Buffalari, D. M., Sved, A. F., & Donny, E. C. (2015). Behavioral Mechanisms Underlying Nicotine Reinforcement. En *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 24, pp. 19-53). Springer Verlag. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13482-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13482-6_2)
- Ryan, K. K., Mackillop, J., & Carpenter, M. J. (2013). The relationship between impulsivity, risk-taking propensity and nicotine dependence among older adolescent smokers. *Addictive behaviors*, *38*(1), 1431-1434.

- <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.08.013>
- Rycroft, N., Rusted, J. M., & Hutton, S. B. (2005). Acute effects of nicotine on visual search tasks in young adult smokers. *Psychopharmacology*, *181*(1), 160-169.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-005-2220-8>
- Salamone, J. D., Correa, M., Yang, J. H., Rotolo, R., & Presby, R. (2018). Dopamine, effort-based choice, and behavioral economics: Basic and translational research. En *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Vol. 12, p. 52). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00052>
- Schuck, K., Otten, R., Engels, R. C. M. E., & Kleinjan, M. (2012). The role of environmental smoking in smoking-related cognitions and susceptibility to smoking in never-smoking 9-12-year-old children. *Addictive Behaviors*, *37*(12), 1400-1405. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.06.019>
- Schuit, E., Panagiotou, O. A., Munafò, M. R., Bennett, D. A., Bergen, A. W., & David, S. P. (2017). Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(9), CD011823. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011823.pub2>
- Sedó, M. A. (2004). The «Five Digit Test»: a color-free non reading alternative to the Stroop. *International Neuropsychological Society Liaison Committee Newsletter*, *13*, 6-7.
- Sheffer, C. E., Christensen, D. R., Landes, R., Carter, L. P., Jackson, L., & Bickel, W. K. (2014). Delay discounting rates: A strong prognostic indicator of smoking relapse. *Addictive Behaviors*, *39*(11), 1682-1689.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.019>
- Shields, P. G. (2000). Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Current Oncology Reports*, *2*(3), 257-262. <https://doi.org/10.1007/s11912-000-0076-y>
- Simon, J. R., & Small Jr., A. M. (1969). Processing auditory information: Interference from an irrelevant cue. En *Journal of Applied Psychology* (Vol. 53, Número 5, pp. 433-435). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/h0028034>
- Simpson, P. M., Surmon, D. J., Wesnes, K. A., & Wilcock, G. K. (1991). The cognitive drug research computerized assessment system for demented patients: A validation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *6*(2), 95-102.  
<https://doi.org/10.1002/gps.930060208>
- Skinner, B. F. (1938). The behavior of organisms: an experimental analysis. En *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Appleton-Century.

- Spielberger, C. D. (2010). State-Trait Anxiety Inventory. En *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (pp. 1-1). John Wiley & Sons, Inc.  
<https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0943>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sutherland, M. T., Ray, K. L., Riedel, M. C., Yanes, J. A., Stein, E. A., & Laird, A. R. (2015). Neurobiological impact of nicotinic acetylcholine receptor agonists: an activation likelihood estimation meta-analysis of pharmacologic neuroimaging studies. *Biological psychiatry*, 78(10), 711-720.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.021>
- Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Flannery, J. S., Yanes, J. A., Fox, P. T., Stein, E. A., & Laird, A. R. (2016). Chronic cigarette smoking is linked with structural alterations in brain regions showing acute nicotinic drug-induced functional modulations. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1), 16.  
<https://doi.org/10.1186/s12993-016-0100-5>
- 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*, 213(1), 29-42.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-2013-6>
- Sutherland, M. T., & Stein, E. A. (2018). Functional Neurocircuits and Neuroimaging Biomarkers of Tobacco Use Disorder. *Trends in Molecular Medicine*, 24(2), 129-143. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.12.002>
- Swan, G. E., & Lessov-Schlaggar, C. N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. En *Neuropsychology Review* (Vol. 17, Número 3, pp. 259-273). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9035-9>
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97(2), 147-168.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.2.147>
- Tirapu-Ustárrroz, J. (2007). La evaluación neuropsicológica. *Psychosocial Intervention*, 16(2), 189-211. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=1798/179814016005>
- Tirapu-Ustárrroz, J., Bausela Herreras, E., & Cordero Andrés, P. (2018). Modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales en población infantil y escolar: metaanálisis. *Revista de Neurología*, 67(06), 215.  
<https://doi.org/10.33588/rn.6706.2017450>



- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Lario, P. L., Verdejo-García, A., & Ríos-Lago, M. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. En Barcelona: Viguera (Ed.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 87-117).
- Tirapu-Ustárrroz, J., García Molina, A., Luna Lario, P., Roig Rovira, T., & Pelegrín Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología*, 46(11), 684. <https://doi.org/10.33588/rn.4611.2008119>
- Tirapu-Ustárrroz, J., & Luna Lario, P. (2008). *Neuropsicología de las funciones ejecutivas*. Barcelona: Viguera.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz Céspedes, J. M., & Pelegrín Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34(07), 673. <https://doi.org/10.33588/rn.3407.2001311>
- Tonnesen, P., Marott, J., Nordestgaard, B., Bojesen, S., & Lange, P. (2019). Secular trends in smoking in relation to prevalent and incident smoking-related disease: A prospective population-based study. *Tobacco Induced Diseases*, 17(October). <https://doi.org/10.18332/tid/112459>
- Trenerry, M. R., Crosson, B., Deboe, J., & Leber, W. R. (1990). Visual Search and Attention Test. En *Psychological Assessment Resources, Inc.*
- Valentine, G., & Sofuoglu, M. (2018). Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Current Neuropharmacology*, 16(4), 403-414. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171103152136>
- Vardavas, C., & Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, 18(March), 20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235. <https://doi.org/10.7334/psicothema2012.181>
- Verdejo-García, A., Perales, J. C., & Pérez-García, M. (2007). Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addictive Behaviors*, 32(5), 950-966. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.06.032>
- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.02.010>
- Vickers, D., Vincent, N., & Medvedev, A. (1996). The geometric structure, construction, and interpretation of path-following (trail-making) tests. *Journal of*

- Clinical Psychology*, 52(6), 651-661. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4679\(199611\)52:6<651::AID-JCLP7>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4679(199611)52:6<651::AID-JCLP7>3.0.CO;2-N)
- Villalbi, J. R., Suelves, J. M., Martínez, C., Valverde, A., Cabezas, C., & Fernández, E. (2019). El control del tabaquismo en España: situación actual y prioridades. *Revista Española de Salud Pública*, 93(1), e1-e6.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system: Implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 741-752. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
- Wagner, M., Schulze-Rauschenbach, S., Petrovsky, N., Brinkmeyer, J., von der Goltz, C., Gründer, G., Spreckelmeyer, K. N., Wienker, T., Diaz-Lacava, A., Mobascher, A., Dahmen, N., Clepce, M., Thuerauf, N., Kiefer, F., de Millas, J. W., Gallinat, J., & Winterer, G. (2013). Neurocognitive impairments in non-deprived smokers—results from a population-based multi-center study on smoking-related behavior. *Addiction Biology*, 18(4), 752-761. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00429.x>
- Wang, C., Zhang, Y., Yan, C., Sun, M., & Cheng, J. (2018). The thalamo-cortical resting state functional connectivity and abstinence-induced craving in young smokers. *Brain Imaging and Behavior*, 12(5), 1450-1456. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9809-5>
- Waters, A. J., Shiffman, S., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2003). Attentional shifts to smoking cues in smokers. *Addiction*, 98(10), 1409-1417. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00465.x>
- Wechsler, D. (1999). *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos - III (WAIS III): Manual técnico y de interpretación*. TEA.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2003). Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: Application of the UPPS impulsive behavior scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 11(3), 210-217. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.11.3.210>
- World Health Organization. (2003). *WHO Framework Convention on Tobacco Control*. World Health Organization. <https://doi.org/http://www.who.int/tobacco/framework/en>
- World Health Organization. (2019). *WHO Report on Global Tobacco Epidemic*. World

- Health Organization. <https://doi.org/https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tobacco>
- Xue, Y. X., Chen, Y. Y., Zhang, L. B., Zhang, L. Q., Huang, G. Di, Sun, S. C., Deng, J. H., Luo, Y. X., Bao, Y. P., Wu, P., Han, Y., Hope, B. T., Shaham, Y., Shi, J., & Lu, L. (2017). Selective Inhibition of Amygdala Neuronal Ensembles Encoding Nicotine-Associated Memories Inhibits Nicotine Preference and Relapse. *Biological Psychiatry*, *82*(11), 781-793.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.017>
- Yntema, D. B. (1963). Keeping Track of Several Things at Once. *Human Factors*, *5*(1), 7-17. <https://doi.org/10.1177/001872086300500102>
- Yuan, K., Yu, D., Bi, Y., Li, Y., Guan, Y., Liu, J., Zhang, Y., Qin, W., Lu, X., & Tian, J. (2016). The implication of frontostriatal circuits in young smokers: A resting-state study. *Human Brain Mapping*, *37*(6), 2013-2026.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23153>
- Yuan, K., Yu, D., Zhao, M., Li, M., Wang, R., Li, Y., Manza, P., Shokri-Kojori, E., Wiers, E., Wang, G.-J., & Tian, J. (2018). Abnormal frontostriatal tracts in young male tobacco smokers. *NeuroImage*, *183*, 346-355.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.046>
- Yuan, K., Yu, D., Zhao, M., Li, M., Wang, R., Li, Y., Manza, P., Shokri-Kojori, E., Wiers, E., Wang, G.-J., Tian, J., Yu, D., Wiers, C. E., Wang, R., Manza, P., Tian, J., Li, Y., Yuan, K., Li, M., ... Shokri-Kojori, E. (2018). Abnormal frontostriatal tracts in young male tobacco smokers. *NeuroImage*, *183*, 346-355.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.046>
- Zarrindast, M.-R., & Khakpai, F. (2019). The modulatory role of nicotine on cognitive and non-cognitive functions. *Brain Research*, *1710*, 92-101.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.002>
- Zhou, Z., Chen, P., & Peng, H. (2016). Are healthy smokers really healthy? *Tobacco Induced Diseases*, *14*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12971-016-0101-z>
- Zlomuzica, A., Machulska, A., Roberts, S., Michael Von Glischinski, , Rinck, · Mike, Lester, K. J., Eley, T. C., & Margraf, J. (2018). The dopamine D2 receptor mediates approach-avoidance tendencies in smokers. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *268*, 261-268.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-017-0793-y>
- Zou, H., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2006). Sparse Principal Component Analysis.

*Journal of Computational and Graphical Statistics*, 15(2), 265-286.

<https://doi.org/10.1198/106186006X113430>