

EFFECTOS COGNITIVOS DE LA NICOTINA Y EL TABACO EN SUJETOS HUMANOS

Rosa Redolat Iborra, María Carmen Carrasco Pozo y
Vicente M. Simón Pérez

Facultad de Psicología, Universitat de València

En esta revisión se recogen las principales investigaciones realizadas acerca de los efectos de la nicotina y el tabaco sobre el procesamiento de información en sujetos humanos. En la introducción se presentan aspectos psicofarmacológicos de la nicotina y las hipótesis acerca del consumo del tabaco. A continuación se examinan los efectos de la nicotina y el tabaco sobre diversos procesos cognitivos: 1) Ejecución psicomotora, 2) Procesos atencionales, 3) Memoria y 4) Otras tareas cognitivas y aplicadas. Estos efectos se relacionan con la posible utilidad de la nicotina en el tratamiento de los déficits cognitivos que acompañan a la enfermedad de Alzheimer. Por último, se discuten los problemas teóricos y metodológicos que se plantean en las investigaciones acerca de este tema.

Palabras clave: Nicotina, tabaco, atención, memoria, ejecución psicomotora, enfermedad de Alzheimer.

Cognitive effects of tobacco and nicotine in human subjects. In this review the relevant investigations about nicotine and tobacco effects on information processing in human subjects are presented. In the introduction psychopharmacological aspects of nicotine and hypothesis about tobacco consumption are examined. Following this general introduction we reviewed effects of tobacco and nicotine on several cognitive processes: 1) Psychomotor performance, 2) Attentional processes, 3) Memory and 4) Other cognitive and real life tasks. These effects are related to possible use of nicotine in the treatment of cognitive deficits characteristic of Alzheimer's disease. Finally, methodological and theoretical problems which arose in these investigations are discussed.

Key words: Nicotine, tobacco, attention, memory, psychomotor performance, Alzheimer's disease.

Tanto la evidencia clínica como experimental han proporcionado datos de que las vías colinérgicas están implicadas en la memoria, en el procesamiento de la información y en la ejecución de tareas de tipo cognitivo (Petrie y Deary, 1989). Ello justifica el interés por el estudio de los efectos cognitivos de la nicotina como agonista colinérgico y del tabaco como principal medio de ad-

ministración de nicotina. Los efectos de la nicotina y el tabaco se han evaluado en una gran diversidad de tareas cognitivas, aunque los resultados obtenidos han sido en ocasiones contradictorios (Snyder y Henningfield, 1989; Levin, 1992). En general, las acciones de la nicotina parecen ser similares a las de otros agonistas colinérgicos, produciendo una mejoría en la ejecución de diversas tareas de procesamiento de la información, aunque existen también resultados opuestos. Por otra parte se ha comprobado que la administración de sustancias bloqueadoras de los receptores nicotínicos centrales (por

Correspondencia a: Vicente M. Simón Pérez.
Area de Psicobiología. Facultad de Psicología.
Universitat de València.
Blasco Ibáñez, 21 - 46010 Valencia, España

ejemplo, mecamilamina) da lugar a un deterioro cognitivo significativo y cuantificable así como a un enlentecimiento del funcionamiento cognitivo tanto en sujetos no fumadores como en fumadores (Newhouse, Potter, Corwin y Lenox, 1992). Además, la consideración del papel clave de la nicotina en la adicción al tabaco ha llevado a un aumento del interés en los efectos centrales de los agonistas y antagonistas nicotínicos.

Al intentar evaluar cuáles son los principales efectos del tabaco y la nicotina sobre los procesos cognitivos centrales hay que tener en cuenta la complejidad de la conducta de fumar. El humo del tabaco contiene miles de compuestos diferentes, la mayor parte de los cuales se generan durante el proceso de combustión. Entre estas sustancias se incluyen compuestos farmacológicamente activos como el monóxido de carbono o el acetaldehído y alcaloides como la nicotina. Sin embargo, la mayor parte de investigaciones apoyan la conclusión de que es la nicotina la sustancia química contenida en el humo del cigarrillo causante de los efectos psicofarmacológicos del tabaco (Robinson, Pritchard y Davis, 1992).

La nicotina parece ser la responsable de la mayoría de efectos inmediatos del fumar sobre diversas funciones corporales, desempeñando además un papel fundamental en la dependencia y adicción al tabaco. Por otra parte, sustancias como el alquitrán y monóxido de carbono son los principales causantes de la mayor parte de enfermedades que se derivan del uso del tabaco a largo plazo. De hecho, los efectos psicoactivos que los fumadores buscan en el humo del cigarrillo pueden distinguirse claramente de los efectos perjudiciales a nivel físico derivados del uso del tabaco. Esta distinción entre dos tipos de efectos tiene importantes implicaciones tanto teóricas como prácticas (Russell, 1991). Por ejemplo, debería tomarse en cuenta en la búsqueda de estrategias y alternativas para disminuir los daños derivados del fumar y, por otra parte, en la aplicación

de métodos para ayudar a la gente a dejar de fumar. De todos modos, aunque la mayoría de los datos actuales apoyan la conclusión de que los efectos psicoactivos del tabaco son atribuibles a la nicotina, habría que considerar también el posible papel de otros estímulos asociados (por ejemplo, estímulos sensoriales tales como el sabor del tabaco o el aroma del humo). Dichos estímulos podrían actuar como «claves» que permiten al fumador regular la cantidad de humo inhalado al objeto de obtener la dosis adecuada de nicotina (Stolerman y Shoaib, 1991; Levin, Rose, Behm y Caskey, 1991; Rose, Behm y Levin, 1993). La repetición, miles de veces, del acto de fumar muestra la estrecha asociación entre los aspectos sensoriales de fumar (que actuarían como estímulo condicionado) y los efectos farmacológicos de la nicotina (que se podrían considerar como el estímulo incondicionado) (Rose y Levin, 1991). Además, estos factores sensoriales interaccionan con variables de tipo psicológico, social y cultural (Jones, 1987).

La nicotina, a dosis inhaladas normalmente por los fumadores, es un fármaco psicoactivo muy potente con acciones tanto a nivel central como periférico (efectos cardiovasculares, endocrinos, gastrointestinales, musculares...). Tales efectos dependen de una gran diversidad de factores (dosis de nicotina, topografía de la conducta de fumar, exposición previa y tolerancia a la nicotina...). La administración de nicotina produce cambios dosis-dependientes en las respuestas cardiovasculares provocando una aceleración de la tasa cardíaca y un incremento de la presión sanguínea. Se ha comprobado además que existe una estrecha relación entre tabaco y enfermedad coronaria. El tabaco aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular aunque éste se reduce después de 2 a 3 años de abstinencia al tabaco (Rosenberg, Palmer y Shapiro, 1990). Los efectos del tabaco son aditivos con los producidos por el estrés, por lo que el riesgo de enfermedad coronaria aumenta todavía más

cuando ambos factores se dan conjuntamente (Suraway, Stepney y Cox, 1985).

La inhalación del humo del tabaco es el método más rápido y eficiente para administrar nicotina. La nicotina llega al cerebro 7 segundos después de la inhalación del humo, los niveles cerebrales se elevan rápidamente y van disminuyendo a medida que la nicotina se distribuye en los músculos esqueléticos y otros tejidos corporales. En sujetos fumadores la vida media de la nicotina en el cerebro humano se sitúa entre 15 y 20 minutos, aunque las acciones secundarias de la nicotina persisten durante más tiempo, debido a la liberación de neurotransmisores. Los efectos de la nicotina sobre los neurotransmisores y la respuesta neuroendocrina constituyen un componente muy importante de su acción farmacológica (Pomerleau, 1992): La nicotina es un agonista de la Acetilcolina, siendo uno de los pocos agonistas colinérgicos que puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Además, la nicotina no sólo actúa postsinápticamente sino que estudios recientes demuestran que aumenta la liberación de Acetilcolina (Richard y col., 1989). La administración de nicotina desencadena una «cascada» de efectos neuroregulatorios en el Sistema Nervioso Central: Después de fumar un cigarrillo, y a medida que se elevan los niveles de nicotina en plasma, aumentan los niveles circulantes de catecolaminas. La nicotina tiene también efectos duraderos sobre la transmisión noradrenérgica y parece tener efectos disruptores de la transmisión gabaérgica en el hipocampo. Se observan además aumentos relacionados con la dosis en los niveles de Vasopresina, β -endorfina, ACTH y Cortisol. Con las dosis más altas de nicotina se producen también incrementos en los niveles de hormona del crecimiento y prolactina. Es importante considerar que todas estas alteraciones a nivel neuroregulatorio pueden tener implicaciones conductuales (Pomerleau, 1992).

Los mecanismos de refuerzo también po-

drían tener un papel importante en la conducta del fumar. Se supone que los fumadores buscan una droga (nicotina) principalmente por un efecto (placer). Se ha mostrado que la nicotina estimula a las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico y facilita la estimulación eléctrica cerebral en las áreas de recompensa del cerebro (Jarvik, 1991; Fung y Lau, 1991). Se considera que la nicotina actúa como un refuerzo positivo, tanto en animales como en sujetos humanos. A pesar de ello la conducta de fumar está sometida a una gran variabilidad entre sujetos e incluso en un mismo sujeto. El hecho de que una persona pueda ser fumador durante un largo periodo de tiempo sin que por ello desarrolle dependencia pone de manifiesto el papel de las diferencias individuales en relación con el desarrollo de la dependencia de la nicotina (Shiffman, 1991). En este sentido se han planteado dos hipótesis contrapuestas acerca de las posibles razones que llevan a los sujetos fumadores a mantener su conducta:

– Hipótesis del «recurso psicológico»: La motivación principal para muchos fumadores es la utilización de la conducta de fumar como un «instrumento» que les proporciona beneficios psicológicos deseados (mejora de la ejecución en determinadas tareas, aumento del nivel de alerta, reducción de la ansiedad o afrontamiento del estrés) (Warburton, 1988; Warburton, Revell y Walters, 1988). Según esta hipótesis los fumadores como grupo no tienen un motivo único para fumar y las modificaciones situacionales de la conducta de fumar pueden proporcionarle al sujeto beneficios psicológicos diversos. Siguiendo este supuesto, parte de la investigación actual sobre el tabaco intenta determinar mediante qué mecanismos el fumar puede disminuir la ansiedad y ayudar a los fumadores a enfrentarse a las situaciones estresantes (Pritchard, 1991). Muchos fumadores reconocen que fumar un cigarrillo les produce una sensación de calma y disminuye su estrés por lo que en situacio-

nes ansiosas incrementan su consumo de cigarrillos. Además, se ha comprobado que esta reducción del estrés también se manifiesta ante las claves sensoriales del tabaco (Levin et al. 1991). Sin embargo, estos efectos del fumar sobre el estrés pueden ser transitorios y específicamente situacionales, estando disociados de los efectos del fumar sobre la activación cardiovascular (Perkins, Grobe, Fonte y Breus, 1992).

– Hipótesis de la «adicción»: Según esta hipótesis la gente fuma porque es adicta a la nicotina o a los cigarrillos. Actualmente se acepta ampliamente que el uso del tabaco es una adicción, con unas características (a nivel conductual y farmacológico) muy parecidas a las adicciones «clásicas» (como la adicción a la heroína o la cocaína) (Stolerman y Shoib, 1991). En apoyo a esta hipótesis diversos trabajos han demostrado que la nicotina puede servir como reforzador positivo primario y que la adicción a la nicotina es un componente esencial en el uso del tabaco. Entre las acciones reforzantes de la nicotina para los fumadores destacan la reducción de la ansiedad e irritabilidad, la mejora de la atención y disminución del apetito y el peso corporal (Pomerleau y Pomerleau, 1991). Estudios recientes en animales sobre la auto-administración de nicotina han confirmado el papel de la nicotina como reforzador positivo que mantiene la conducta de «búsqueda del fármaco» (Stolerman y Shoib, 1991).

En los últimos años parecía haberse establecido un cierto acuerdo entre los investigadores en el sentido de que la nicotina es un fármaco prototípico de abuso (Jones, 1987). Así en el informe anual del «Surgeon General» de Estados Unidos en 1988 (USDHHS, 1988) se concluyó que el uso del tabaco es adictivo y la nicotina es el agente farmacológicamente activo que causa la adicción. Esta conclusión, que en los últimos años era admitida sin discusión por la mayor parte de autores que trabajan en este área de investigación, se encuentra actualmente sometida a

debate. De hecho, en una revisión sobre el tema publicada recientemente en un número monográfico de la revista «Psychopharmacology», J. H. Robinson y W. S. Pritchard discuten el papel de la nicotina en el uso del tabaco y concluyen que, en base a la evidencia disponible, la nicotina no debería ser clasificada como sustancia adictiva sino como sustancia que produce habituación (Robinson y Pritchard, 1992).

EFFECTOS DE LA NICOTINA Y EL TABACO SOBRE EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

Resultados obtenidos en diversas investigaciones han llevado a sugerir que la nicotina podría facilitar el procesamiento de la información, al influir sobre los mecanismos cognitivos a nivel central (Wesnes y Warburton, 1983a; Parrot y Winder, 1989). Las mejoras en la ejecución de tareas cognitivas, obtenidas después de fumar o tras la administración de nicotina, se han interpretado como resultado de una mayor eficiencia en los mecanismos de procesamiento de información que se verían favorecidos por la actividad colinérgica y la elevación del arousal electrocortical (Wesnes, Warburton y Matz, 1983). Diversos estudios acerca de los efectos de la nicotina y el tabaco sobre procesos cognitivos han llevado a plantear el posible papel de la nicotina en la motivación para el fumar (Warburton, 1988). Muchos fumadores manifiestan que necesitan de la nicotina para concentrarse, siendo uno de los síntomas de la abstinencia del tabaco el empeoramiento de la concentración. De modo similar, diversas investigaciones realizadas con animales han demostrado que la administración de nicotina produce una facilitación de la ejecución en tareas que implican aprendizaje y memoria (Jarvik, 1991). Además, estos trabajos han llevado a considerar a la nicotina como un posible «activador cognitivo» que podría ser útil en el tratamiento de la de-

mencia (Sahakian, Jones, Levy, Gray y Warburton, 1989; Warburton, 1992a).

En este artículo revisaremos en primer lugar los efectos de la nicotina sobre diversos procesos cognitivos, centrandó nuestra atención en las investigaciones sobre: 1) Ejecución psicomotora, 2) Procesos atencionales, 3) Memoria y 4) Otras tareas cognitivas y aplicadas. A continuación relacionaremos las conclusiones de estas investigaciones con la búsqueda de compuestos que puedan mejorar el funcionamiento cognitivo tanto en el envejecimiento normal como patológico. En concreto, plantaremos los posibles beneficios cognitivos que podrían derivarse de la administración de nicotina a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por último, se discutirán los problemas metodológicos y teóricos planteados en los trabajos que intentan estudiar la influencia de la nicotina y el tabaco sobre el procesamiento de información, especialmente en sujetos humanos.

Ejecución psicomotora

Durante la última década se han publicado gran número de artículos cuyos resultados sugieren que la nicotina mejora la ejecución en tareas psicomotoras. De hecho, los efectos más destacados del tabaco sobre el procesamiento cognitivo se han comprobado en investigaciones que han evaluado el tiempo de reacción y otras tareas que requieren procesamiento rápido de la información (Pritchard, Robinson y Guy, 1992; Koelega, 1993).

Se ha demostrado que la nicotina, administrada en forma de solución nasal, puede mejorar la ejecución en la realización de tareas simples (como el golpeteo con los dedos o «finger tapping») en sujetos no fumadores (West y Jarvis, 1986). I. Hindmarch, J. S. Kerr y N. Sherwood (1990) realizaron dos experimentos en la Universidad de Leeds para evaluar los efectos de la administración de chicles de nicotina sobre la ejecución psicomotora en sujetos fumadores y no fumadores. En los sujetos fumadores la

administración de nicotina (2 y 4 mg) mejoró la velocidad y la exactitud en la ejecución de tareas de tiempo de reacción de elección y de «tracking». En cambio, los chicles de nicotina (2 mg) no tuvieron efectos significativos en los sujetos no fumadores. En otro experimento estos investigadores compararon los efectos psicomotores de una única dosis o de dosis repetidas de nicotina (chicles de 2 mg) en 13 sujetos fumadores habituales, después de una noche de abstinencia de tabaco. En estos sujetos se observó una mejora en la ejecución psicomotora tras la administración de dosis repetidas de nicotina (2 mg de nicotina, administradas cada hora durante 3 horas) que podría atribuirse a una mejora en la ejecución tras la primera dosis, que se mantiene en las dosis siguientes. Estos resultados sugieren que se produce una activación inmediata en el Sistema Nervioso Central al administrar una primera dosis de nicotina después de un periodo de abstinencia, y que esta activación puede mantenerse e incluso incrementarse con la administración de dosis repetidas (Sherwood, Kerr y Hindmarch, 1992). También en fumadores no deprivados se observó que el fumar disminuyó el tiempo de reacción en una tarea que requería responder a una serie de dígitos que aparecían en la pantalla del ordenador de forma breve y rápida. En esta tarea el fumar facilitó el procesamiento rápido de la información ya que los sujetos mostraron mayor rapidez en sus respuestas sin aumentar el número de respuestas incorrectas (Pritchard et al., 1992). Otras investigaciones también apoyan la conclusión de que el fumar mejora los aspectos psicomotores en la ejecución de diversas tareas como, por ejemplo, el tiempo de reacción (Petrie y Deary, 1989).

Procesos atencionales

En el procesamiento de información un aspecto muy importante es la atención o concentración, referida a la selección de los estímulos relevantes entre todos los po-

sibles «inputs» y el mantenimiento de esa selección (Warburton, 1990). Uno de los resultados más consistentes de las investigaciones en las que se han evaluado los efectos de la nicotina y el tabaco sobre el funcionamiento cognitivo es la observación de una mejora en la ejecución de tareas que implican componentes atencionales (Wesnes y Warburton, 1983a; Warburton y Wesnes, 1984; Warburton, 1992a). Existen numerosos datos acerca de los efectos beneficiosos de la nicotina tanto sobre la atención selectiva (Wesnes y Revell, 1984; Provost y Woodward, 1991) como sobre la atención mantenida (Wesnes y Warburton, 1984a; Parrot y Winder, 1989; Hasenfratz, Michel, Nil y Bätig, 1989).

– *Atención selectiva*

Una de las tareas que se ha utilizado para estudiar experimentalmente la atención selectiva es el denominado «test de Stroop» (Stroop, 1935). Esta es una tarea de procesamiento complejo en la que los sujetos deben procesar la información bajo condiciones de distracción. En ella se presenta a los sujetos una lista de nombres de colores, donde los colores de la tinta en que está impreso el nombre del color son incongruentes con la palabra escrita (por ejemplo, la palabra AMARILLO escrita en color rojo). El sujeto debe nombrar los colores impresos, ignorando la palabra escrita realmente. En esta tarea se denomina «efecto Stroop» al efecto distractor que tiene el estímulo ignorado (palabra escrita) sobre el procesamiento del material atendido (color). En una investigación en la que se evaluaron los efectos de la nicotina (1 y 2 mg administrados oralmente) en este test se observó una mejora en la ejecución de la tarea ya que disminuyó el «efecto Stroop» tanto en fumadores deprivados como en no fumadores (Wesnes y Warburton, 1978). Estos resultados se podrían interpretar, tal como sugiere Warburton (1992b), proponiendo que tras la administración de nicotina se produce una atención selectiva

mayor para la información relevante (la denominación del color), suprimiéndose más fácilmente la información irrelevante (nombre del color que aparece escrito). Sin embargo, es importante destacar que el efecto de la nicotina en esta tarea no es observable al inicio de la prueba sino que sólo se manifiesta con la evaluación repetida. Ello sugiere que la mejora observada en la ejecución podría ser atribuida a las propiedades estimulantes de la nicotina que permiten mantener la ejecución en un nivel óptimo, contrarrestando los efectos de la fatiga que ocurren con el tiempo (Provost y Woodward, 1991).

En base a estos resultados algunos autores han sugerido que el fumar incrementa la atención selectiva a una determinada tarea mental al actuar como un filtro de estímulos (Knott, 1990; Wesnes y Warburton, 1983a). Sin embargo esta interpretación no se confirmó en un estudio reciente realizado por Parrott y Craig (1992) en el que se estudió la influencia de la nicotina sobre diversas tareas de atención visual en sujetos fumadores. En este trabajo la administración de nicotina (en forma de chicle o cigarrillo) no influyó sobre la «amplitud» de la atención ni sobre la distraibilidad (evaluada con el test de Stroop).

– *Atención mantenida*

La atención mantenida se evalúa generalmente en tareas de vigilancia, en las que la atención debe dirigirse hacia una o más fuentes de estimulación durante largos periodos de tiempo y se le pide al sujeto que detecte y responda a cambios breves e infrecuentes en dichos estímulos. La ejecución en las situaciones de vigilancia se mide en términos de tasa de detección (proporción de señales detectadas de forma correcta). Se sabe que a lo largo de una típica sesión de vigilancia, la tasa de detecciones correctas va disminuyendo a medida que pasa el tiempo. Utilizando este tipo de tareas se ha observado que la administración de nicotina puede tener un efecto beneficioso en sujetos

sanos al contrarrestar, por ejemplo, la disminución en los niveles de vigilancia que tiene lugar normalmente con el paso del tiempo (Wesnes y Warburton, 1983b). En una extensa revisión, Wesnes y Warburton (1983a) concluyeron que la nicotina puede mantener el nivel de ejecución en tareas monótonas, así como incrementar la velocidad y exactitud en el procesamiento de información. Una tarea que parece ser especialmente sensible a los efectos de la nicotina es la del procesamiento rápido de información visual («rapid visual information processing» o RVIP) desarrollada por Wesnes y Warburton (1978) en la Universidad de Reading. Esta tarea requiere que el sujeto responda a secuencias «diana» de tres números consecutivos pares o impares que aparecen intercalados en una secuencia aleatoria de dígitos que se van presentando rápidamente en una pantalla de ordenador (a una tasa de 100 dígitos por minuto). Esta prueba exige un gran esfuerzo mental y en ella se mide tanto la velocidad como la exactitud de la respuesta. Utilizando este procedimiento se ha observado que el fumar cigarrillos aumenta la velocidad de la respuesta y el número de identificaciones correctas. Esta mejora se relaciona claramente con los niveles de nicotina de los cigarrillos administrados ya que los cigarrillos con alto contenido en nicotina mejoran la ejecución en mayor medida que los bajos en nicotina (Wesnes y Warburton, 1984b). Michel y Bätig (1989) también comprobaron el hecho de que el fumar incrementa la ejecución de esta tarea, aumentando la tasa de procesamiento de estímulos y disminuyendo el tiempo de reacción. En esta investigación el efecto beneficioso del fumar sobre la realización de la tarea iba acompañado por efectos selectivos sobre los potenciales evocados cerebrales relacionados con las triadas detectadas de forma correcta. El hecho de que las mejoras en la realización de la tarea de procesamiento rápido de información visual se manifiesten tanto en la velocidad como en la exactitud de las res-

puestas es importante porque muestra que existe una mejora general en la eficiencia de procesamiento atencional. Esta mejora se ha confirmado tanto tras la administración de cigarrillos como de chicles de nicotina. En otra tarea de atención visual, que requiere que el sujeto detecte un cambio en un conjunto de items presentados visualmente, se observó que la ejecución de los no fumadores fue superior a la de los fumadores pero la ejecución de los sujetos que acababan de fumar fue superior a la de los fumadores deprivados (Spilich, June y Renner, 1992).

En conclusión, podría afirmarse que la evidencia existente hasta el momento sugiere que el fumar mejora la capacidad general de procesamiento atencional de los sujetos.

Memoria

La evidencia existente actualmente acerca de los efectos de la nicotina sobre funciones de memoria es todavía conflictiva. Se han obtenido tanto déficits (Andersson y Hockey, 1977; Williams, 1980; Peters y McGee, 1982; Dunne, Macdonald y Hartley, 1986) como efectos positivos en la memoria tras la administración de nicotina (Warburton, 1992a), aunque algunos investigadores no han podido encontrar ningún tipo de efectos. Por otra parte, diversos autores han destacado el hecho de que la nicotina y el fumar no mejoran o empeoran «per se» la memoria sino que existiría un efecto «dependiente de estado», por lo que los resultados dependerían en gran medida del momento en que se administra la nicotina (Kusendorf y Wigner, 1985; Warburton, Wesnes, Shergold y James, 1986). Es importante también destacar el hecho de que cuando se examinan diversos estadios del procesamiento de información (desde el «input» o entrada de la información hasta su almacenamiento), los efectos de la nicotina son diferentes según el estadio evaluado. Por ello habría que distinguir entre los efectos de la nicotina sobre la memoria inmediata y en tareas de recuerdo diferido:

– *Tareas de memoria inmediata*

Una revisión de la literatura sobre el tema muestra que los efectos de la nicotina sobre la memoria a corto plazo no están todavía muy claros (Warburton, 1992a). Andersson y Hockey (1977) no obtuvieron ningún efecto significativo del fumar cigarrillos sobre el recuerdo inmediato de una lista de 8 palabras. Williams (1980) tampoco encontró ninguna mejora derivada del fumar en la ejecución de una tarea en la que se les pedía a los sujetos recordar 9 dígitos en la secuencia correcta. Peters y McGee (1982) tampoco pudieron demostrar los efectos beneficiosos de fumar un cigarrillo sobre el recuerdo inmediato. Más recientemente, Spilich y colaboradores (1992) concluyeron que el fumar tenía un efecto negativo sobre las operaciones manipulativas de la memoria a corto plazo.

En cambio, en otras investigaciones se obtuvieron resultados positivos al estudiar los efectos de la nicotina sobre la memoria inmediata. Peeke y Peeke (1984) observaron una mejora en el recuerdo de una lista de 50 palabras. Estos autores estudiaron los efectos del fumar sobre la memoria inmediata en fumadores deprivados durante 2 horas, encontrando que el recuerdo de la lista mejoraba inmediatamente después del fumar. Snyder y Henningfield (1989) estudiaron los efectos de la administración aguda de nicotina tras un periodo de privación de 12 horas aplicando una batería de test computerizada, que incluía medidas de: aritmética simple, razonamiento lógico, memoria a corto plazo y vigilancia visual. Se demostró que la privación empeoraba la ejecución en estas tareas y tales efectos eran revertidos tras la administración de nicotina. Warburton y colaboradores (1986) también observaron una mejora en el recuerdo inmediato tras la ingestión de nicotina, tanto administrada mediante tabletas como inhalada al fumar cigarrillos. En esta investigación, después que los sujetos fumaran un cigarrillo, se les mostró una lista de 24 nombres y se les pidió inme-

diatamente que apuntasen tanto nombre como recordasen. Se concluyó que el recuerdo inmediato de palabras fue mejor después de fumar que en la condición en la que no se permitió fumar a los sujetos. En otro estudio, en el que se utilizó una tarea de reconocimiento, se encontró que los sujetos memorizaban más rápido después de fumar un cigarrillo con nicotina que tras fumar un cigarrillo «placebo», aunque no se hallaron diferencias significativas entre los fumadores ocasionales y los regulares (West y Hack, 1991).

Estos resultados parecen indicar que los efectos de la nicotina sobre el recuerdo inmediato de listas de palabras dependen de la longitud de la lista. Esta conclusión está también apoyada por los resultados obtenidos en un estudio realizado por Rusted y Eaton-Williams (1991) en el que se demostró que la nicotina mejora el recuerdo de listas largas (30 palabras) en mayor medida que el recuerdo de listas cortas (10 palabras). En base a esta diferencia se ha planteado la hipótesis de que los efectos beneficiosos de la nicotina podrían estar limitados a aquellas tareas que requieren mayor atención por parte del sujeto. Por ello, se propone que los efectos positivos de la nicotina sobre el recuerdo inmediato podrían reflejar más bien un efecto indirecto derivado de la capacidad de la nicotina para mantener la atención. Diversos trabajos apoyan esta conclusión de que la nicotina podría mejorar la memoria al afectar al componente atencional de las tareas (Rusted y Eaton Williams, 1991). Sin embargo, esta interpretación atencional de facilitación de la memoria por la nicotina está en contradicción con algunos resultados obtenidos en investigaciones realizadas tanto en animales como en sujetos humanos (Colrain, 1992). Se ha demostrado que cuando la nicotina se administra después de la presentación del material a ser recordado también mejora la memoria para ese material. Por ejemplo, Mangan y Golding (1983) obtuvieron una mejora en el recuerdo de una

tarea de pares asociados cuando los sujetos fumaron un cigarrillo después de aprender la tarea y fueron evaluados 1 semana y 1 mes después del aprendizaje y, en cambio, cuando los sujetos fueron evaluados 30 minutos después del aprendizaje los efectos fueron negativos. En esta línea, Warburton, Rusted y Fowler (1992) realizaron un experimento con el objetivo de intentar precisar si la nicotina mejora la memoria a través de un proceso atencional o afecta directamente al proceso de almacenamiento de la información. Los datos obtenidos en esta investigación en la que se utilizó una tarea de recuerdo verbal libre apoyan la hipótesis de que la nicotina podría mejorar la memoria incrementando la atención, aunque no puede descartarse un efecto directo sobre el funcionamiento mnemónico. En base a estos resultados se sugiere que la nicotina puede mejorar el almacenamiento a largo plazo de la información en determinadas circunstancias, aunque es posible que este efecto esté mediado por el componente atencional implicado en las tareas de memoria utilizadas en diversas investigaciones.

– Tareas de recuerdo diferido

El fumar mejora el aprendizaje de pares de palabras asociadas cuando se fuma el cigarrillo antes de aprender la tarea (Mangan, 1983). Efectos similares se han observado en una tarea de memoria verbal en fumadores con mínima privación (Peeke y Peeke, 1984). En otra investigación Warburton y colaboradores (1986) demostraron que el recuerdo de una lista de palabras a los 60 minutos después de su aprendizaje era significativamente mejor cuando los sujetos habían tomado nicotina antes de aprender la lista pero no cuando la nicotina se les administró antes del recuerdo de la misma. Según estos resultados la nicotina facilitaría la información aprendida, sin afectar a la recuperación del material previamente almacenado.

Las conclusiones contradictorias obtenidas en las distintas investigaciones acerca de

los efectos del fumar y la nicotina sobre la memoria podrían atribuirse a diferentes variables entre las cuales se podrían destacar las siguientes (Colrain et al., 1992; Roth, Lutiger, Hasenfratz, Bätig y Knye, 1992): 1) Diferentes modelos teóricos sobre los sistemas de memoria, 2) Diferencias en la metodología aplicada, 3) Tipo de tareas utilizadas, que evalúan diferentes aspectos de la memoria (adquisición, consolidación, recuperación...), 4) Tipo de estímulos (verbales o no verbales), 5) Vía de administración de nicotina, 6) Hábitos relacionados con el fumar, 7) Efectos circadianos, derivados del momento del día en que se realizan las pruebas...

Otras tareas cognitivas y aplicadas

Se han realizado diversos estudios correlacionales con el objetivo de establecer si el incremento inducido por la nicotina en diversas tareas de eficiencia mental se podría reflejar en un mayor logro académico de los fumadores en comparación con los no-fumadores. Warburton, Wesnes y Revell (1985) comprobaron que los estudiantes que fuman tenían una mejor ejecución en ensayos y exámenes. Sin embargo, en la interpretación de estos datos deben tenerse en cuenta otras posibles variables tales como motivación para el logro, personalidad y uso de otros fármacos estimulantes. Así, en una investigación en la que se intentaba determinar el motivo por el que fuman los estudiantes, West y Lennox (1992) concluyeron que el aumento del consumo de cigarrillos asociado a los exámenes se relaciona con la necesidad de mantener altos niveles de alerta durante la preparación de los mismos.

Otra de las tareas aplicadas en las que se han investigado los posibles efectos del fumar es la conducción de vehículos. En cuestionarios de autoinforme muchos conductores manifiestan que fuman con la finalidad de contrarrestar el deterioro cognitivo causado por la fatiga, la somnolencia o el estrés. Mediante el consumo de nicotina el conduc-

tor buscaría incrementar su nivel de alerta y mantener un alto nivel de ejecución. Se han realizado investigaciones utilizando simuladores de la conducción de vehículos. En uno de estos trabajos se comprobó que los fumadores deprivados aumentaron el número de errores en comparación con el grupo de no fumadores o fumadores no deprivados (Murray, 1991).

Otros trabajos han examinado los efectos de la nicotina sobre las funciones cognitivas complejas que tienen lugar durante la solución de problemas verbales y numéricos, observándose que la nicotina no afectaba a la ejecución de los problemas, aunque empeoraba el recuerdo y reconocimiento del material (Dunne et al., 1986). Sin embargo, son necesarias más investigaciones en este área de solución de problemas antes de que puedan establecerse conclusiones definitivas.

Nicotina y enfermedad de Alzheimer

Las investigaciones acerca de la posible utilidad de la nicotina en la enfermedad de Alzheimer se relacionan con la búsqueda de «activadores cognitivos» para el tratamiento de dicha alteración. El interés por la nicotina como posible estrategia terapéutica se basa en el hecho de que aunque la enfermedad de Alzheimer se asocia con alteraciones en diversos neurotransmisores cerebrales, se ha sugerido que los déficits cognitivos que acompañan a la enfermedad en gran parte serían resultado de una degeneración de los sistemas colinérgicos del prosencéfalo (Warburton, 1992a; Jones, Sahakian, Levy, Warburton y Gray, 1992). En base a ello se ha evaluado la eficacia de diferentes fármacos capaces de influir sobre el sistema colinérgico aunque los resultados han sido, hasta el momento, poco esperanzadores.

Una nueva aproximación terapéutica dentro de la farmacología colinérgica deriva del reciente interés por los receptores nicotínicos en el sistema colinérgico. Se ha demostrado que aunque el número y funcionamiento de los receptores muscarínicos permanece esta-

ble en el curso de la enfermedad de Alzheimer, existe una pérdida significativa de receptores nicotínicos (Kellar, Whitehouse, Martino-Burrows, Marcus y Price, 1987). Además, la enfermedad de Alzheimer parece estar asociada con un declive en la densidad de receptores nicotínicos en el córtex cerebral (Schröder, Giacobini, Struble, Zilles y Maelicke, 1991). Sin embargo, las posibles implicaciones de estos cambios para la comprensión de los déficits cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y su posible tratamiento todavía no están totalmente claros. En base a los conocimientos actuales acerca del sistema colinérgico, la utilización de agonistas nicotínicos aparece como un paso lógico en la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas. En este sentido recientemente se ha planteado el papel de la nicotina como un «activador cognitivo» de posible utilidad práctica en el tratamiento de la demencia (Warburton, 1992a). Este interés se apoya también en el hecho de que, como ha quedado expuesto anteriormente, la nicotina mejora la ejecución en la realización de diversas tareas cognitivas en sujetos voluntarios sanos. Ello ha llevado a explorar la posibilidad de que la nicotina pueda tener efectos positivos especialmente en los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer. De interés para el potencial efecto terapéutico de la nicotina es el estudio de Wesnes y Revell (1984) en el que se observó que la nicotina antagoniza los déficits inducidos por escopolamina en la tarea de procesamiento rápido de información visual y en el test de Stroop. Más recientemente, Newhouse y colaboradores (1992) demostraron que el bloqueo temporal de los receptores nicotínicos centrales utilizando mecamilamina produce un deterioro cognitivo significativo en sujetos humanos normales, afectando especialmente a la adquisición de nueva información.

Diversos trabajos han evaluado los efectos de la nicotina en el tratamiento de la demencia. En una investigación realizada por

Sahakian y colaboradores en el «Institute of Psychiatry» de Londres se estudiaron los efectos de la administración subcutánea de nicotina sobre el procesamiento de información en sujetos con enfermedad de Alzheimer. Se observó que la nicotina dió lugar a una mejora relacionada con la dosis en la detección de señales en una tarea de procesamiento visual rápido, de tal modo que la ejecución de los pacientes se aproximó a los sujetos control. La nicotina también mejoró los tiempos de reacción (Sahakian et al., 1989). En dos estudios piloto Newhouse y colaboradores han demostrado que la administración intravenosa de nicotina produce una mejoría ligera, aunque cuantificable, en diversas tareas cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Newhouse et al., 1988; Newhouse et al., 1990). En un estudio más amplio Jones y colaboradores (1992) evaluaron tres grupos de pacientes: 1) Adultos normales jóvenes, 2) Controles normales viejos y 3) Sujetos con enfermedad de Alzheimer. Se compararon los efectos de la administración subcutánea de tres dosis agudas de nicotina (0.4, 0.6 y 0.8 mg) sobre la ejecución de tres tests computerizados: procesamiento rápido de información visual, atención visual mantenida y tiempo de reacción. La nicotina mejoró significativamente la atención visual mantenida, el tiempo de reacción y la percepción, no teniendo ningún efecto sobre la memoria a corto plazo tanto visual como auditiva. Estos resultados demuestran que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan déficits perceptivos y de atención visual que mejoran tras la administración de nicotina. Esta conclusión (mejora de la atención, pero no de la memoria) confirma los resultados obtenidos previamente por este grupo de investigadores en un pequeño grupo de pacientes (Sahakian et al., 1989). Dichos resultados también coinciden con los obtenidos por Newhouse y colaboradores (1988) que administraron nicotina (0.125-0.5 microgramos/kg por minuto durante 60 minutos) a 6 pacientes con enfer-

medad de Alzheimer. Estos autores, aunque no evaluaron los efectos de la nicotina sobre la atención, no observaron cambios importantes en la memoria tras la administración de nicotina.

Por otra parte, se ha estudiado la posible relación epidemiológica que pudiese existir entre el fumar y la enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados no son definitivos. Algunas investigaciones apoyan la conclusión de que dicha alteración se relaciona de forma negativa con el fumar, mientras otros no han encontrado ninguna relación o incluso un efecto opuesto (Newhouse y Hugues, 1991). Jones y colaboradores (1987) no encontraron diferencias en el riesgo relativo para desarrollar enfermedad de Alzheimer entre grupos de sujetos fumadores y no fumadores (Jones, Reith, Philpot y Sahakian, 1987). Sin embargo en otra investigación, en la que se estudió a pacientes que presentaban la forma familiar de enfermedad de Alzheimer, se observó que existía un menor riesgo de padecer la enfermedad a medida que el número de cigarrillos fumados diariamente se incrementaba (van Duijn y Hofman, 1991). En este campo son necesarios más estudios realizados con muestras más amplias y en los que se considere más específicamente la historia de consumo de tabaco anterior al inicio de la enfermedad.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las investigaciones realizadas a fin de evaluar los efectos de la nicotina y el tabaco sobre funciones cognitivas presentan muchos aspectos discutibles. Un problema que se plantea en gran parte de los trabajos es que se han centrado en investigar los efectos agudos de la nicotina (administración de una única dosis). Se discute el hecho de que este tipo de administración no refleja la utilización usual del tabaco, ya que los sujetos normalmente fuman varios cigarrillos a lo largo del día, administrándose dosis de nicotina de forma repetida (Sherwood et al, 1992).

Por otra parte, la metodología empleada en la mayor parte de estudios requiere que los sujetos fumadores se abstengan de fumar tabaco durante las horas previas a la realización de las pruebas cognitivas (generalmente se les pide abstinencia durante 12 horas). En estos trabajos, después de obtener la línea base sobre la ejecución de los sujetos en las tareas evaluadas, se permite fumar a los sujetos y se repite la evaluación. Se presenta en este caso la dificultad de distinguir entre los denominados «efectos primarios» y los «efectos secundarios» de la nicotina. Los efectos primarios serían aquellos cambios en la ejecución cognitiva atribuibles de forma directa a la nicotina mientras los efectos secundarios serían los derivados del alivio obtenido tras un periodo de abstinencia (Sherwood et al., 1992). Por ello, aunque con frecuencia se observen mejoras significativas en la ejecución de diversas tareas cognitivas no se puede determinar de forma concluyente si los efectos son debidos a la presencia de nicotina en el sujeto después de fumar el cigarrillo o a la ausencia de los niveles normales de nicotina en la condición placebo (Hindmarch et al., 1990). Una posible solución a esta crítica consistiría en administrar nicotina a sujetos no-fumadores, aunque ello conlleva numerosos problemas no sólo éticos sino también metodológicos, ya que la nicotina se absorbe del cigarrillo sólo si se inhala el humo y los no fumadores probablemente no podrían inhalar el humo del mismo modo que los fumadores. Por ello, los estudios con no-fumadores han empleado formas de administración diferentes a la inhalación del humo (como chicles o tabletas de nicotina, inhalaciones nasales o inyecciones subcutáneas de nicotina) (Pritchard et al., 1992). Sin embargo, con estas técnicas la tasa de absorción de la nicotina es mucho más lenta que la que se obtiene mediante el humo inhalado. En este sentido, diversas investigaciones en las que se han utilizado sujetos no fumadores o fumadores con mínima abstinencia, sugieren

que realmente hay efectos primarios de la nicotina que podrían explicar los distintos resultados obtenidos en la ejecución de tests cognitivos (Sherwood, Kerr y Hindmarch, 1990). Por otra parte, es difícil extrapolar los efectos del «primer cigarrillo del día» a los efectos que pueden obtenerse tras la administración de dosis repetidas de nicotina (Hindmarch et al., 1990).

El hecho de que gran parte de la investigación sobre este tema se haya realizado en sujetos fumadores conlleva además otros problemas metodológicos (Levin, 1992): 1) La población de fumadores es una población auto-seleccionada, que podría diferir en distintos aspectos de los sujetos no-fumadores, 2) los efectos agudos de la nicotina en fumadores pueden verse alterados por la exposición previa a dicha sustancia y 3) existe gran dificultad en establecer una condición control adecuada. Además, la realización de estudios acerca de los efectos conductuales de la nicotina en sujetos humanos se ha visto dificultada por condiciones experimentales no estandarizadas (utilización de sujetos tolerantes y no tolerantes, diferencias en cuanto a la longitud de la privación, diversas dosis y patrones de fumar antes del tratamiento...). Hay que tener en cuenta que la topografía del fumar cigarrillos varía entre los fumadores así como para el mismo fumador en diferentes condiciones (la dosis de nicotina depende del contenido de nicotina del cigarrillo fumado y del volumen, duración y frecuencia de las inhalaciones individuales). Por ello es difícil en la investigación humana especificar la dosis de nicotina cuando se utiliza la inhalación de cigarrillos como forma de administración (Emley y Hutchinson, 1984).

Otra dificultad importante deriva de la interpretación de los resultados. Los efectos del fumar o de la nicotina han sido atribuidos a la modulación de la actividad colinérgica y del «arousal» o activación electrocortical (Wesnes et al., 1983). Estos efectos se han considerado como posibles factores que con-

tribuyen a mantener la motivación por el fumar. Recientemente Robinson y colaboradores (1992) realizaron una investigación con objeto de comparar los efectos psicofarmacológicos y psicofisiológicos de un cigarrillo normal y otro cigarrillo con las concentraciones típicas de alquitrán y monóxido de carbono, pero mínimas concentraciones de nicotina. En este trabajo se concluyó que los efectos beneficiosos del fumar sobre la ejecución cognitiva están en función de la nicotina absorbida del humo del cigarrillo tras la inhalación (Robinson et al., 1992). Hay que tener en cuenta, además, que diversos factores pueden modular el efecto reforzante positivo de la nicotina (los efectos que pueden ser importantes para una persona pueden no serlo para otras). Diversos datos actuales sugieren que la capacidad de la nicotina para actuar como estímulo reforzador positivo es el centro de la adicción al tabaco, aunque también podrían contribuir otros factores (Stolerman y Shoaib, 1991). Por ejemplo, es importante considerar los efectos de la nicotina sobre aspectos tales como la alimentación, el peso corporal, el sueño, la activación electrocortical... Un mejor conocimiento de los efectos del tabaco sobre estos procesos podrá ayudarnos a comprender mejor como actúa esta droga (Grunberg y Acri, 1991). Además, la comprensión de las principales acciones de la nicotina sobre la conducta y el funcionamiento cognitivo facilitarán la búsqueda de estrategias sustitutivas del tabaco (Russell, 1991).

REFERENCIAS

- Andersson, K. y Hockey, G. R. J. (1977). Effects of cigarette smoking on incidental memory. *Psychopharmacology*, 52: 223-226.
- Colrain, I. M., Mangan, G. L., Pellett, O. L. y Bates, T. C. (1992). Effects of post-learning smoking on memory consolidation. *Psychopharmacology*, 108: 448-51.
- Dunne, M. P., Mac Donald, D. y Hartley, L. R. (1986). The effects of nicotine upon memory and problem solving performance. *Physiology and Behavior*, 37: 849-854.
- Emley, G. S. y Hutchinson, R. R. (1984). Behavioral effects of nicotine. *Advances in Behavioral Pharmacology*. Vol. 4.
- Fung, Y. K. y Lau, Y-S. (1991). Chronic effects of nicotine on mesolimbic dopaminergic system in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 41: 57-63.
- Grunberg, N. E. and Acri, J. B. (1991). Conceptual and methodological considerations for tobacco addiction research. *British Journal of Addiction*. 86: 637-641.
- Hasenfratz, M., Michel, C., Nil, R. y Bätig, K. (1989). Can smoking increase attention in rapid information processing during noise?. *Electrocortical, physiological and behavioral effects*. *Psychopharmacology*, 98: 75-80.
- Hindmarch, I., Kerr, J. S. y Sherwood, N. (1990). Effects of nicotine gum on psychomotor performance in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, 100: 535-541.
- Jarvik, M. E. (1991). Beneficial effects of nicotine. *British Journal of Addiction*, 86: 571-575.
- Jones, R. T. (1987). Tobacco dependence. En H. Y. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (pp. 1589-1595). New York: Raven Press.
- Jones, G. M. M., Reith, M., Philpot, M. P. y Sahakian, B. J. (1987). Smoking and dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 50: 1383.
- Jones, G. M. M., Sahakian, B. J., Levy, R., Warburton, D. M. y Gray, J. A. (1992). Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 108: 485-494.
- Kellar, K. J., Whitehouse, P. J., Martino-Burrows, A. M., Marcus, K. y Price, D. L. (1987). Muscarinic and nicotinic cholinergic binding sites in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Brain Research*, 436: 62-68.
- Koelega, H. S. (1993). Stimulant drugs and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology*, 111: 1-16.
- Knott, V. J. (1990). Effects of cigarette smoking on subjective and brain evoked responses

- to electrical pain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 35: 341-346.
- Kunsendorf, R. y Wigner, L. (1985). Smoking and memory: state-specific effects. *Perceptual and Motor Skills*, 61: 158.
- Levin, E. D. (1992). Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology*, 108: 417-431.
- Levin, E. D., Rose, J. E., Behm, F. and Caskey, N. H. (1991). The effects of Smoking-Related Sensory Cues on Psychological Stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39: 265-268
- Mangan, G. L. (1983). The effects of cigarette smoking on verbal learning and retention. *Journal of General Psychology*, 108: 203-210.
- Mangan, G. L. y Golding, J. F. (1983). The effects of smoking on memory consolidation. *Journal of Psychology*, 115: 65-77.
- Michel, Ch. y Bätig, K. (1989). Separate and combined psychophysiological effects of cigarette smoking and alcohol consumption. *Psychopharmacology*, 97: 65-73.
- Murray, J. B. (1991). Nicotine as a Psychoactive Drug. *The Journal of Psychology*, 125: 5-25.
- Newhouse, P. A. y Hugues, J. R. (1991). The role of nicotine and nicotinic mechanisms in neuropsychiatric disease. *British Journal of Addiction*, 86: 521-526,
- Newhouse, P. A., Sunderland, T., Tariot, P. N.; Blumhardt, C. L., Weingartner, H., Mellow, A. y Murphy, D. L. (1988). Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*, 95: 171-175.
- Newhouse, P. A., Sunderland, T., Narang, P., Mellow, A. M., Fertig, J. B., Laylor, B. A., Murphy, D. L. (1990). Neuroendocrine, physiologic, and behavioral responses following intravenous nicotine in non smoking healthy volunteers and patients with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 15: 471-484.
- Newhouse, P. A., Potter, A., Corwin, J. y Lenox, R. (1992). Acute nicotinic blockade produces cognitive impairment in normal humans. *Psychopharmacology*, 108: 480-484.
- Parrott, A. C. y Craig, D. (1992). Cigarette smoking and nicotine gum (0, 2 and 4 mg): Effects upon four visual attention tasks. *Neuropsychobiology*, 25: 34-43.
- Parrott, A. C. y Winder, G. (1989). Nicotine chewing gum (2 mg, 4mg) and cigarette smoking: comparative effects upon vigilance and heart rate. *Psychopharmacology*, 97: 257-261.
- Peeke, S. C. y Peeke, H. V. S (1984). Attention, memory, and cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 84: 205-216.
- Perkins, K. A., Grobe, J. E., Fonte, C., Breus, M. (1992). «Paradoxical» effects of smoking on subjective stress versus cardiovascular arousal in males and females. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 42: 301-311.
- Peters, R. y McGee, R. (1982). Cigarette smoking and state dependent memory. *Psychopharmacology*, 76: 232-235.
- Petrie, R. X. A. y Deary, I. J. (1989). Smoking and human information processing. *Psychopharmacology*, 99: 393-396.
- Pomerleau, O. F. (1992). Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *The American Journal of Medicine*, 93 (Supp. 1A): 2S-7S.
- Pomerleau, O. F. y Pomerleau, C. S. (1991). Research on stress and smoking: progress and problems. *British Journal of Addiction*, 86: 599-603.
- Pritchard, W. S. (1991). Electroencephalographic effects of cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 104: 485-490.
- Pritchard, W. S., Robinson, J. H. y Guy, T. D. (1992). Enhancement of continuous performance task reaction time by smoking in non-deprived smokers. *Psychopharmacology*, 108: 437-442.
- Provost, S. C. y Woodward, R. (1991). Effects of nicotine gum on repeated administration of the Stroop test. *Psychopharmacology*, 104: 536-540.
- Richard, J., Araujo, D. J., Quirion, R. (1989). Modulation of cortical acetylcholine release by cholinergic agents. *Society Neuroscience Abstracts*, 15(2): 1197.
- Robinson, J. H. y Pritchard, W. S. (1992). The role of nicotine in tobacco use. *Psychopharmacology*, 108: 397-407.
- Robinson, J. H., Pritchard, W. S. y Davis, R. A. (1992). Psychopharmacological effects of smoking a cigarette with typical "tar" and carbon monoxide yields but minimal nicotine. *Psychopharmacology*, 108: 466-72.
- Rose, J. E. y Levin, E. D. (1991). Inter-relations-

- hips between conditioned and primary reinforcement in the maintenance of cigarette smoking. *British Journal of Addiction*, 86, 605-609.
- Rose, J. E., Behm, F. M. y Levin, E. D. (1993). Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44: 891-900.
- Rosenberg, L., Palmer, J. R., y Shapiro, S. (1990). Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *New England Journal of Medicine*, 322: 213-217.
- Roth, N., Lutiger, B., Hasenfratz, M., Bätig, K. y Knye, M. (1992). Smoking deprivation in «early» and «late» smokers and memory function. *Psychopharmacology*, 106: 253-260.
- Russell, M. A. H. (1991). The future of nicotine replacement. *British Journal of Addiction*, 86: 653-658.
- Rusted, J. y Eaton-Williams, P. (1991). Distinguishing between attentional and amnesic effects in information processing: the separate and combined effects of scopolamine and nicotine on verbal free recall. *Psychopharmacology*, 104: 363-366.
- Sahakian, B., Jones, G., Levy, R., Gray, J. y Warburton, D. (1989). The effects of nicotine on attention, information processing and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *British Journal of Psychiatry*, 154: 797-800.
- Schröder, H., Giacobini, E., Struble, R. G. Zilles, K. y Maelicke, A. (1991). Nicotinic cholinergic neurons of the frontal cortex are reduced in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 12: 259-262.
- Sherwood, N., Kerr, J. S. y Hindmarch, I. (1992). Psychomotor performance in smokers following single and repeated doses of nicotine gum. *Psychopharmacology*, 108: 432-36.
- Shiffman, S. (1991). Refining models of dependence: variations across persons and situations. *British Journal of Addiction*, 86: 611-615.
- Snyder, F. R. y Henningfield, J. E. (1989). Effects of nicotine administration following 12 h of tobacco deprivation: assessment of computerized performance tasks. *Psychopharmacology*, 97: 17-22.
- Spilich, G. J., June, I. y Renner, J. (1992). Cigarette smoking and cognitive performance. *British Journal of Addiction*, 87: 1313-1326.
- Stolerman, I. P. y Shoaib, M. (1991). The neurobiology of tobacco addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12: 467-473.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-661.
- Suraway, C, Stepney, R., y Cox, T. (1985). Does watching others smoke increase smoking? *British Journal of Addiction*, 75: 81-88.
- USDHHS (U.S. Department of Health and Human Services). *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General.* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 88-8406 (1988).
- van Duijn, C. y Hofman, A. (1991). Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *British Medical Journal*, 302: 1491-1494.
- Warburton, D. M. (1988). The functional use of nicotine. En N.J. Wald y P. Frogatt (Eds.). *Nicotine, smoking and the low tar programme* (pp. 182-199). Oxford: Oxford University Press.
- Warburton, D. M. (1990) Psychopharmacological aspects of nicotine. En S. Wonnacott, M. A. H. Russell y I. P. Stolerman (Eds.). *Nicotine Psychopharmacology* (pp. 77-111), New York: Oxford University Press.
- Warburton, D. M. (1992a). Nicotine as a cognitive enhancer. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16: 181-191.
- Warburton, D. M. (1992b). Editorial: Nicotine issues. *Psychopharmacology*, 108: 393-96.
- Warburton, D. M. y Wesnes, K. (1984). Drugs as research tools in psychology: cholinergic drugs and information processing. *Neuropsychobiology*, 11: 121-132.
- Warburton, D. M., Wesnes, K. y Revell, A. (1985). Smoking and academic performance. *Current Psychological Research Review*, 3: 25-31.
- Warburton, D. M., Revell, A. y Walters, A. C. (1988). Nicotine as a resource. En M. Rand y K. Turau (Eds.). *The pharmacology of nicotine* (pp. 359-373). London: IRL.
- Warburton, D. M., Rusted, J. M. y Fowler, J.

- (1992). A comparison of the attentional and consolidation hypotheses for the facilitation of memory by nicotine. *Psychopharmacology*, 108: 443-447.
- Warburton, D. M. , Wesnes, K. Shergold, K., y James, M. (1986). Facilitation of learning and state dependency with nicotine. *Psychopharmacology*, 89: 55-59
- Wesnes, K. y Revell, A. (1984). The separate and combined effects of scopolamine and nicotine on human information processing. *Psychopharmacology*, 84: 5-11.
- Wesnes, K. y Warburton, D. M. (1978). The effects of cigarette smoking and nicotine tablets upon human attention. En Thornton, R.E. (Ed.). *Smoking behaviour: physiological and psychological influences* (pp. 131-147). Edinburgh; Churchill Livingstone.
- Wesnes, K. y Warburton, D. M (1983a). Smoking, nicotine and human performance. *Pharmacology & Therapeutics*, 21: 189-208.
- Wesnes, K., Warburton, D. M. (1983b). Effects of smoking on rapid visual information processing performance. *Neuropsychobiology*, 9: 223-229.
- Wesnes, K. y Warburton, D. M. (1984a) Effects of scopolamine and nicotine on human rapid information processing performance. *Psychopharmacology*, 82: 147-150.
- Wesnes, K. y Warburton, D. M. (1984b). The effects of cigarettes of varying yield on rapid information processing performance. *Psychopharmacology*, 82: 338-342.
- Wesnes, K., Warburton, D. M. y Matz, D. (1983). Effects of nicotine on stimulus sensitivity and response bias in a visual vigilance task. *Neuropsychobiology*, 9: 41-44.
- West, R. y Hack S. (1991). Effect of cigarettes on memory search and subjective ratings. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 38: 281-286.
- West, R. J. y Jarvis, M. J. (1986). Effects of nicotine on finger tapping rate in non-smokers. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 25: 727-731.
- West, R. y Lennox, S. (1992). Function of cigarette smoking in relation to examinations. *Psychopharmacology*, 108: 456-459.
- Williams, D. G. (1980). Effects of cigarette smoking on immediate memory and performance in different kinds of smokers. *British Journal of Psychology*, 71: 83-90.

Aceptado, 10 de septiembre de 1993