

Revisión

Validez del "Fagerström Tolerance Questionnaire" como medida de dependencia física de la nicotina: una revisión



TOMAS JESUS CARRASCO GIMENEZ

Profesor Asociado

MARIA LUNA ADAME

Profesora Asociada

JAIME VILA CASTELLAR

Catedrático de Universidad

REVISTA ESPAÑOLA
DE
DROGODEPENDENCIAS

CENTRO DE DOCUMENTACION
Apartado 477 - 46080 VALENCIA

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico
Universidad de Granada. España

RESUMEN

Una de las alternativas más prometedoras para mejorar la eficacia de la terapéutica del tabaquismo es la individualización del tratamiento. La determinación del grado de dependencia física de la nicotina ha sido señalado como uno de los factores que hay que considerar más relevantes al llevar a cabo dicha individualización. De entre los cuestionarios que se han realizado con este objetivo el "Fagerström Tolerance Questionnaire" es el que más atención ha recibido en la literatura. En el presente artículo se revisan las investigaciones que han examinado, con vistas a comprobar su validez, la relación entre puntuación en el cuestionario de Fagerström y dos correlatos fisiológicos evidenciadores de dependencia física: tolerancia a los efectos de la nicotina sobre el sistema cardiovascular y niveles en sangre de marcadores bioquímicos de consumo de tabaco.

Palabras Clave: Dependencia física. Nicotina. Evaluación.

CORRESPONDENCIA A:

Tomás Jesús Carrasco Giménez
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico
Facultad de Psicología
Universidad de Granada
18071 - Granada
Tel. (958) 24 37 53

SUMMARY

One of the most promising lines of research into improving the effectiveness of smoking cessation therapy can be found in the individualization of treatment. The extent of physical dependence on nicotine has been pointed out as one of the most relevant factors to consider when undertaking the individualization. Among the questionnaires developed to this end, the "Fagerström Tolerance Questionnaire" (FTQ) is the one that more attention has received in scientific literature. This paper reviews the research about the relationship among FTQ scores and two physiological markers of physical dependence: tolerance to the nicotine effects on the cardiovascular system and plasma levels of biochemical markers of tobacco consumption.

Key Words: *Physical dependence. Nicotine. Evaluation.*

RÉSUMÉ

Une des plus prometteuses alternatives pour améliorer l'efficacité de la thérapie du tabaquisme est d'individualiser le traitement. La détermination du degré de la dépendance physique de la nicotine a été signalée comme un des facteurs le plus remarquable au moment de faire cette expérience. Parmi les questionnaires qui ont été réalisés avec cet objectif, le "Fagerström Tolerance Questionnaire" (FTQ) est le plus célèbre dans la littérature. Dans le présent article, a été faite une révision des recherches qui ont étudié, en vue de vérifier sa validation, la relation entre la ponctuation établie dans le questionnaire de FTQ et deux paramètres physiologiques qui mettent en évidence la dépendance physique: la tolérance aux effets de la nicotine sur le système cardiovasculaire et la quantité dans le sang des indicateurs biochimiques de la consommation du tabac.

Most Clé: *Dépendance physique. Nicotine. Evaluation.*

INTRODUCCION

El consumo de tabaco constituye una de las principales causas de enfermedad y muerte en los países desarrollados (Ahlsten, Cnattingius y Lindmark, 1993; Carbone, 1992; Christen, 1992; Doll, 1986; Handlin y Baker, 1992; Jauniaux y Burton, 1992; Lakier, 1992; Lee, 1992; Lieberman, Torday, Barbieri, Cohell, Van Vunakis y Weiss, 1992; Paffenbarger, Hyde, Wing y Hsieh, 1986; Peach, 1986; Rico y Ruiz, 1990; Silverstein, 1992; Wald y Bason, 1990). Por ello, el diseño de técnicas de tratamiento eficaces que permitan abandonar dicho hábito se ha convertido en una tarea prioritaria para numerosos profesionales de la Psicología de la Salud. Sin embargo, la efectividad de las técnicas diseñadas hasta ahora es limitada. Los resultados suelen ser buenos al finalizar la terapia, pero cuando se realiza un seguimiento de 6-12 meses el número de sujetos que se mantiene abstinentes se reduce drásticamente (Lichtenstein, Glasgow y Abrams, 1986; Marlat y Gordon, 1985). Una de las líneas de investigación más prometedoras para resolver esta insatisfactoria situación la constituye la individualización del tratamiento: adecuar la terapéutica aplicada a las características particulares de cada sujeto. El grado de dependencia física a la nicotina ha sido señalado como uno de los factores que hay que considerar más relevantes al llevar a cabo dicha individualización, especialmente a la hora de determinar la conveniencia o no de una terapia de sustitución de la nicotina y la dosis de nicotina que prescribir (Fagerström, 1991). Sólo en aquellos sujetos en los que se detectase una fuerte dependencia física de la nicotina sería recomendable una terapéutica de sustitución, evitando con ello los riesgos para la salud y de adicción que esta terapia conlleva a quienes no se beneficiarían de su seguimiento. Resulta, por tanto, evidente la importancia de contar con un instrumento sencillo, fácilmente aplicable en contextos clínicos que permita, de forma válida y fiable, evaluar el grado de dependencia de la nicotina de una persona. De entre los cuestionarios que se han realizado con este objetivo, el que más atención ha recibido es, sin duda, el "Fagerström Tolerance Questionnaire" ("Cuestionario sobre Tolerancia de Fagerström" CTF) (Fagerström, 1978). El

CTF consta de ocho preguntas cerradas, cuyas alternativas de respuesta se bareman de 0 a 1 ó de 0 a 2 puntos (ver Tabla 1). El rango de puntuación total va de 0 a 11 puntos, de forma que un valor igual a 0 indica una mínima dependencia de la nicotina y un valor de 11 a dependencia máxima.

En este artículo revisaremos las principales investigaciones que han estudiado, con vistas a su validación, la relación entre puntuación en el CTF y cambios en variables fisiológicas que evidencian la existencia de dependencia física a la nicotina.

CTF Y EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Fumar, mascar o esnifar tabaco provoca una activación del sistema nervioso simpático que da lugar, en personas sanas, a un incremento de la tasa cardiaca, una elevación de la presión sanguínea sistólica y diastólica, un aumento de la amplitud del flujo sanguíneo y una vasoconstricción cutánea asociada a un descenso de la temperatura de la piel (Aronow, Dendinger y Rokaw, 1971; Benowitz, Jacob, Jones y Rosenberg, 1982; Benowitz, Porchet, Sheiner y Jacob, 1988; Cryer, Haymond, Santiago y Shah, 1976; Elliot y Thysell, 1968; Jones, 1986; Lee, Benowitz y Jacob, 1987; Perkins, Stiller y Jennings, 1991; Pomerleau, Fertig y Shanahan, 1983; Rosenberg, Benowitz, Jacob y Wilson, 1980).

Tres investigaciones han examinado la relación entre estas variables fisiológicas y el CTF (Fagerstrom, 1978; Lombardo, Hughes y Fross, 1988; Masson y Gilbert, 1990). Las tres han tratado de determinar si la puntuación en el CTF permite predecir el nivel de tolerancia a la nicotina desarrollado por los sujetos. En la primera de ellas Fagerström (1978) encontró una correlación negativa significativa ($-0.5, p < .01$) entre temperatura corporal interna y puntuación en el CTF. Midió la temperatura corporal siete días antes y dos días después de que los sujetos dejaran de fumar y encontró que tras abandonar el tabaco la temperatura de los sujetos con una puntuación elevada en el CTF tendía a reducirse, mientras que la de los sujetos con una puntuación baja tendía a aumentar. Estudió también las variaciones en la tasa cardiaca

TABLA 1

Cuestionario sobre Tolerancia de Fagerström

1. ¿Cuanto tiempo transcurre desde que se despierta por la mañana hasta que fuma el primer cigarrillo?

Menos de 30 minutos (1)

Más de 30 minutos (0)

2. ¿Le resulta difícil abstenerse de fumar en aquellos lugares donde está prohibido como, por ejemplo, en las Iglesias, bibliotecas, cines, etc.?

Sí (1)

No (0)

3. ¿Qué cigarrillo le desagradaría más dejar de fumarlo?

El primero de la mañana (1)

Cualquier otro (0)

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al cabo del día?

15 ó menos (0)

16 - 25 (1)

26 ó más (2)

5. ¿Fuma usted más frecuentemente durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?

Sí (1)

No (0)

6. ¿Fuma usted cuando está tan enfermo que permanece en cama la mayor parte del día?

Sí (1)

No (0)

7. ¿Cuál es el contenido de nicotina de su marca habitual de cigarrillos?

0.9 mg o menos (0)

1.0 - 1.2 mg (1)

1.3 mg o más (2)

8. ¿"Se traga" usted el humo cuando fuma?

Nunca (0)

A veces (1)

Siempre (2)

Traducido y adaptado por Tomás Jesús Carrasco Giménez, María Luna Adame y Jaime Vila Castellar. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada.

producidas tras fumar un cigarrillo en sujetos con puntuaciones bajas y elevadas, obteniendo también una correlación negativa significativa ($-0.69, p < .01$): aquellos que obtuvieron una puntuación elevada en el CTF presentaron, tras fumar un cigarrillo, un incremento menor en la tasa cardiaca que los sujetos con una puntuación baja. Sin embargo, en un tercer experimento, repetición de este último con ex-fumadores, no obtuvo correlación significativa alguna. Fagerström, no obstante, concluye que estos resultados demuestran que el CTF detecta diferencias en el grado de tolerancia al tabaco entre los fumadores.

En el segundo estudio, Lombardo, Hughes y Fross (1988) llevaron a cabo dos experimentos. En el primero examinaron la relación entre aumento de la tasa cardiaca y del nivel de nicotina después de fumar un cigarrillo, con la puntuación total en el CTF y con cada una de sus preguntas por separado. Además determinaron una "puntuación de tolerancia fisiológica" dividiendo el aumento de la tasa cardiaca por el aumento del nivel de nicotina e introduciendo un factor de corrección para el peso corporal. Sólo la correlación entre puntuación total y nivel de nicotina, aunque pequeña, resultó significativa ($0.28; p < 0.1$). Y sólo la pregunta sobre si el sujeto fuma cuando esta enfermo en cama predijo significativamente la puntuación de "tolerancia fisiológica" en un análisis de covarianza.

En el segundo experimento correlacionaron las puntuaciones en el CTF con cinco medidas fisiológicas: tasa cardiaca media, tasa cardiaca máxima, temperatura de la piel, conductancia y amplitud del flujo sanguíneo. Sólo obtuvieron correlaciones significativas respecto a la tasa cardiaca media ($0.32 p < .05$) y a la amplitud del flujo sanguíneo ($0.38, p < .05$) y en la dirección opuesta a la predicción y resultados de Fagerström (1978): correlaciones positivas. Por tanto, los resultados de Lombardo y col., (1988) contradicen las conclusiones de Fagerström.

En la tercera investigación, Masson y Gilbert (1990) encontraron significativa sólo la correlación negativa entre puntuación en el CTF y presión sanguínea diastólica ($-0.42, p < 0.05$). No obtuvieron correlación significativa alguna entre puntuación en el CTF y tasa cardiaca, ni entre puntuación en el CTF y presión sanguínea sistólica.

Las conclusiones de estas tres investigaciones resultan, por tanto, contradictorias: Fagerström obtiene una correlación negativa entre tasa cardiaca y puntuación en el CTF mientras que Lombardo informa de una correlación positiva y Masson no encuentra correlación alguna. Respecto a la presión sanguínea, Lombardo detecta una correlación positiva con puntuación en CTF y Masson, por el contrario, una correlación negativa. Y los resultados de Fagerström en

Tabla 2: Investigaciones que relacionan el efecto de la nicotina sobre el sistema cardiovascular con puntuación en el CTF

<p>Fagerström (1978)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlación negativa ($r = -.69 p < .01$) entre tasa cardiaca (TC) y puntuación en el "Cuestionario sobre Tolerancia de Fagerström" (CTF). - Correlación negativa ($r = -.55 p < .01$) entre temperatura corporal y puntuación en el CTF.
<p>Lombardo, Hughes y Fross (1988)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlación positiva ($r = .32 p < .05$) entre TC y puntuación en el CTF. - Correlación positiva ($r = .38 p < .05$) entre amplitud del flujo sanguíneo y puntuación en el CTF.
<p>Masson y Gilbert (1990)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlación negativa ($r = -.42 p < .05$) entre presión sanguínea diastólica y puntuación en el CTF.

con confianza sus conclusiones.

Lombardo y col, (1988) describen en su artículo dos experimentos. El primero presenta serios defectos de control, mientras que el segundo se beneficia de un diseño experimental perfeccionado. En el primero Lombardo y col., estudiaron la relación entre puntuación en el Fagerström e incremento en la tasa cardíaca después de fumar un cigarrillo. La principal deficiencia de control radica en que no se estableció un período de privación de consumo de tabaco, lo cual, como vimos anteriormente, dificulta la interpretación de los resultados. Los sujetos fumaron en la sesión experimental un cigarrillo de su marca habitual y a su manera usual. En consecuencia, la dosis de nicotina ingerida puso ser muy distinta de un sujeto a otro. Sin embargo, la utilización como variable dependiente de la "puntuación de tolerancia fisiológica" permite controlar este aspecto, al expresar el cambio en tasa cardíaca por unidad de nicotina ingerida. Curiosamente Lombardo y sus colaboradores parecen no percatarse de ello, ya que una de las razones que aducen para la realización del segundo experimento es la falta de control en el primero de la dosis de nicotina ingerida por los sujetos. El segundo defecto en el control de este primer experimento tiene que ver con un aparente desconocimiento de la farmacodinamia de la nicotina. En efecto, la segunda medición de la tasa cardíaca tuvo lugar dos minutos después de que los sujetos fumaran el cigarrillo. Sin embargo, de acuerdo con la literatura, el incremento de la tasa cardíaca comienza prácticamente con las primeras caladas y continúa mientras dura la ingestión, y disminuye rápidamente al concluir ésta. Por tanto, la segunda medición de Lombardo y col. refleja, en realidad, una tasa cardíaca en recuperación escasamente informativa acerca de los efectos que el cigarrillo ha tenido sobre esta variable.

Por lo que se refiere al segundo experimento, su principal limitación estriba en que no se determinaron los niveles de nicotina en sangre antes y después de fumar el cigarrillo. Aunque la utilización de una "máquina de fumar" y del mismo tipo de cigarrillos para todos los sujetos debería garantizar que la dosis de nicotina absorbida por todos ellos sea la misma, siempre es conveniente tal

confirmación, especialmente cuando, como es el caso, no se verificó que los sujetos se "tragasen" el humo. También en este experimento la segunda medición se realizó después de que los sujetos hubiesen fumado el cigarrillo, con la consecuente pérdida de información. Finalmente, en ninguno de los dos experimentos se controló el efecto sobre la tasa cardíaca del componente motor asociado a la conducta de fumar.

Sin duda, el diseño experimental más riguroso es el aplicado por Masson y Gilbert (1990). Los sujetos fueron privados de fumar, se verificó la abstinencia mediante análisis de CO, utilizaron una "máquina de fumar" para igualar las topografías, comprobaron que los sujetos "se tragaban" efectivamente el humo, tomaron en consideración el peso y controlaron el efecto de la conducta motora implicada. Sin embargo, no realizaron análisis bioquímicos para confirmar que los niveles de nicotina en sangre fuesen los mismos en todos los sujetos; la segunda medición se realizó demasiado tarde (durante los 4-6 minutos después de fumar) y sólo participaron varones. Son necesarias, por tanto, nuevas investigaciones antes de poder establecer conclusiones acerca de la validez del CTF basadas en su relación con la tolerancia a los efectos de la nicotina sobre el sistema cardiovascular.

CTF Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DE CONSUMO DE TABACO

Para que un sujeto desarrolle dependencia física de una sustancia es imprescindible que dicha sustancia este presente de forma crónica en su flujo sanguíneo. Dado que el CTF pretende medir grado de dependencia física de la nicotina, es de esperar que la puntuación en el CTF correlacione positivamente con los niveles en sangre de nicotina u otros marcadores bioquímicos de consumo de tabaco. La Tabla 3 recoge los resultados de las nueve investigaciones que han estudiado dicha relación.

Como puede comprobarse, tres han examinado la relación entre puntuación en el CTF y concentración de monóxido de carbono (CO) en el aire exhalado (Fagerström, 1978; Harackiewicz, Blair, Sansone, Epstein y Stuchell, 1988; Tonnensen, Fryd, Hansen, Helsted, Gunnersen Forchammer y Stockner,

Tabla 3: Investigaciones que relacionan niveles de marcadores bioquímicos de consumo de tabaco con puntuación en el CTF

Fagerström (1978)	CO-CTF	r= .88 p < .005
Harackiewicz y col. (1988)	CO-CTF	r= .33 p < .01
Tonnensen y col. (1988)	CO-CTF	r= .23 p < .02
McNabb (1985)	Nicotina-CTF	r= .12 ns
Tonnensen (1988)	Nicotina-CTF	r= .40 p < .001
Tonnensen y col. (1988)	Nicotina-CTF	r= .23 p < .02
Lombardo y col. (1988) ¹	Nicotina-CTF	r= .28 p < .01
Pomerleau y col. (1983) ²	Cotinina-CTF	r= .70 p < .05
Hall, Tunstall y col. (1985)	Cotinina-CTF	r= .53 p < .01
Pomerleau y col. (1990)	Cotinina-CTF	r= .42 p < .005

CO= Monóxido de carbono

CTF= Cuestionario sobre Tolerancia de Fagerström

ns= no significativo

(1) Correlacionan la puntuación en el CTF con el incremento de los niveles de nicotina en sangre tras fumar un cigarrillo.

(2) La correlación fue calculada a partir de los valores de dos subgrupos de sujetos: los diez en los que se observaron los mayores niveles de nicotina en sangre y los diez en los que se observaron los menores niveles.

1988); cuatro, la relación entre CTF y nivel de nicotina en sangre (Lombardo y col., 1988; McNabb, 1985; Tonnensen, 1988; Tonnensen y col., 1988) y tres, la relación entre CTF y cotinina en sangre (Hall, Tunstall y Rugg, 1985; Pomerleau, Fertig y Shanahan, 1983; Pomerleau, Pomerleau, Majchrzak, Kloska y Malakuti, 1990). Los resultados de estas investigaciones configuran, también en este caso, un insatisfactorio panorama de resultados contradictorios debido, probablemente, a que no se tomaron en consideración las características farmacocinéticas de las sustancias en cuestión.

Todos los trabajos que han estudiado la relación entre concentración de monóxido de carbono en aire exhalado y CTF y entre nivel de nicotina en sangre y CTF han utilizado una única medición de los valores de estas sustancias para determinar la correlación con la puntuación en el CTF. Sin embargo, una medición única de la concentración de

monóxido de carbono o del nivel de nicotina en sangre no es un buen índice de ingestión crónica de nicotina, ya que al tener ambas sustancias una vida media muy corta (cuatro a cinco horas el monóxido de carbono, dos horas la nicotina) resultan muy afectadas por el tiempo transcurrido desde el último cigarrillo fumado (Benowitz, 1983; Horan, Hackett y Linberg, 1978; Hughes, Fredericksen y Frazier, 1978; Jaffe, Kanzler, Friedman, Stunkard y Verebey, 1981; Rickert y Robinson, 1981; Vogt, Selvin, Widdowson y Hulley, 1977). De esta forma, un sujeto con un bajo consumo de tabaco que fumase poco antes de la toma de las muestras podría obtener unos valores de CO o de nicotina en sangre mucho más elevados que los suyos habituales, desvirtuando la correlación.

La mayor duración de la vida media de la cotinina (veinte horas) y el hecho de tratarse de un metabolito de la nicotina (lo que implica un proceso de metabolización antes de que

pueda ser detectada) hacen que su concentración en sangre sea menos sensible al tiempo transcurrido desde el último cigarrillo que la de la nicotina o que el nivel de CO en el aire exhalado (Benowitz, Kuyt, Jacob, Jones y Osman, 1983; Matsakura, Sakamoto, Seino, Tamada, Matusyama y Muranaka, 1979). Por ello resulta el marcador bioquímico más adecuado de ingesta crónica de nicotina y, consiguientemente, la mejor medida para correlacionar con el CTF. Las correlaciones encontradas entre cotinina y puntuación en el CTF (ver Tabla 3) son significativas y moderadamente altas, lo que proporciona, en principio, apoyo a la validez del cuestionario propuesto por Fagerström. De cualquier forma, se necesitan más investigaciones para adoptar con confianza esta conclusión. Estas investigaciones deberán controlar el tiempo transcurrido desde el último cigarrillo hasta la toma de la muestra, realizar ésta preferentemente a primera hora de la tarde (la concentración de nicotina en sangre muestra variaciones circadianas que reflejan el efecto de la acumulación en el organismo de la nicotina ingerida con los sucesivos cigarrillos fumados a lo largo del día, alcanzando los valores máximos de concentración alrededor de las cuatro de la tarde) (Benowitz, Porchet, y Jacob, 1990) y escoger como marcador bioquímico la cotinina.

También es probable que la correlación entre marcadores bioquímicos de ingesta crónica de nicotina y determinadas preguntas o subgrupos de preguntas del CTF sea mayor que la correlación con la puntuación total. Esto es, precisamente, lo que sugieren los resultados de Pomerleau y col. (1990). Estos autores encontraron una mayor correlación ($0.57 < p < .0001$) entre niveles de cotinina y las

respuestas a las preguntas 1, 5 y 8, que entre niveles de cotinina y puntuación total en el CTF ($0.42 p < .005$). Sería interesante, en consecuencia, estudiar la relación entre la nueva versión del CTF propuesta por Heatherton, Kozlowski, Freckery y Fagerström (1991) y marcadores bioquímicos de ingesta crónica de nicotina, aspecto sobre el que no existe aún ningún estudio en la literatura.

CONCLUSIONES

Con el estado actual de conocimientos resulta, por tanto, arriesgado aventurar cualquier conclusión definitiva acerca de la validez del "Fagerström Tolerance Questionnaire". Se necesitan nuevas investigaciones que contribuyan a esclarecer el confuso panorama de la relación entre CTF y efectos de la nicotina sobre el sistema cardiovascular y otras que confirmen la más clara vinculación entre CTF y marcadores bioquímicos de ingesta crónica de nicotina. También sería interesante comprobar la posibilidad de que, como apuntábamos respecto a la relación entre niveles de marcadores bioquímicos en sangre y puntuación en el CTF, la correlación entre tolerancia a los efectos de la nicotina sobre el sistema cardiovascular y determinadas preguntas o subgrupos de preguntas del CTF sea mayor que la correlación con la puntuación total. La importancia de contar con un instrumento válido y sencillo para la evaluación del grado de dependencia de la nicotina en la terapéutica del tabaquismo debería ser motivo más que suficiente para impulsar dichas investigaciones.

Los autores desean expresar su agradecimiento a José Manuel Díaz Fleitas y María Teresa Camacho Olmedo por sus inestimables comentarios y sugerencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ahlsten, G., Cnattingius, S. y Lindmark, G. (1993). Cessation of smoking during pregnancy improves foetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period. A population-based prospective study. *Acta Paediatr.* 82, 177-181.
- Aronow, W. S., Dendinger, J. y Rokaw, S. N. (1971). Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes: a study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med.* 74, 697-702.

- Benowitz, N. L., Jacob, P., Jones, R. y Rosenberg, J. (1982). Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 221, 2, 368-372.

- Benowitz, N. L., Porchet, H., Sheiner, L. y Jacob, P. (1988). Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther.* 44, 23-28.

- Benowitz, N. L., Kuyt, F., Jacob, P., Jones, R. T., y Osman, A-L. (1983). Cotinine disposition and effects. Clin Pharmacol Ther. 34, 604-611.
- Carbone, D. (1992). Smoking and Cancer. Am J Med. 93 (suplemento 1A), 13-17.
- Christen, A. G. (1992). The impact of tobacco use and cessation on oral and dental diseases and conditions. Am J Med. 93 (suplemento 1A), 25-31.
- Cryer, P. E., Haymond, M. W., Santiago, J. V. y Shah, S. (1976). Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. N Engl J Med. 295 (11), 573-577.
- Doll, R. (1986). Tobacco: An overview of health effects. En D. Zaridze y R. Peto (Eds.), Tobacco: A major international health hazard. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (Págs. 11-22).
- Elliot, R. y Thysell, R. (1968). A note on smoking and heart rate. Psychophysiology. 5 (3), 280-283.
- Fagerström, K. O. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. Addict Behav. 3, 235-241.
- Fagerström, K. O. (1991). Towards better diagnoses and more individual treatment of tobacco dependence. Br J Addict. 86, 543-547.
- Glauser, S. C., Glauser, E. M., Reidenberg, M. M., Rusy, B. F. y Tallarida, T. J. (1970). Metabolic changes associated with the cessation of cigarette smoking. Arch Environ Health. 20, 377-381.
- Hall, S. M., Tunstall C. y Rugg, D. (1985). Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. J Consult Clin Psychol. 53 (2), 256-258.
- Hadlin, D. S. y Baker T. (1992). The effects of smoking on postoperative recovery. The Am J Med. 93 (suplemento 1A), 32-37.
- Harackiewicz, J. M., Blair, L. W., Sansone, C., Epstein, J. A. y Stuchell, R. N. (1988). Nicotine gum and self-help manuals in smoking cessation: an evaluation in a medical context. Addict Behav. 13, 319-330.
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C. y Fagerström K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 86, 1119-1127.
- Jones, R. A. (1986). Individual differences in nicotine sensitivity. Addict Behav. 11, 435-438.
- Horan, J., Hackett, G. y Linberg, S. (1978). Factors to consider when using expired air carbon monoxide in smoking assessment. Addict Behav. 3, 25-28.
- Hughes, J., Fredericksen, L. y Frazier, M. (1978). A carbon monoxide analyzer for measurement of smoking behavior. Behav Ther. 9, 293-296.
- Jauniaux, E. y Burton, G. J. (1992). The effect of smoking in pregnancy on early placental morphology. Obstet & Gynecol. 79 (5), 648-654.
- Jaffe, J. H., Kanzler, M., Friedman, L., Stunkard A. J. y Verebey, K. (1981). Carbon monoxide and thiocyanate levels in low tar/nicotine smokers. Addict Behav. 6, 337-343.
- Lakier, J. B. (1992). Smoking and cardiovascular disease. Am J Med. 93 (suplemento 1A), 8-12.
- Lee, P. N. (1992). Environmental tobacco smoke and mortality. Basel: Kager.
- Lichtenstein, E., Glasgow, R. E., y Abrams, D. B. (1986). Social support in smoking cessation: in search of effective interventions. Behav Ther. 17, 607-619.
- Lieberman, E. Torday J., Barbieri, R., Cohell A., Van Vunakis, H., y Weiss S. T. (1992). Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. Obstet & Gynecol. 79 (4), 564-570.
- McNabb, M. E. (1985). Nicotine tolerance questionnaires scores and plasma nicotine: no correlation. Addict Behav. 10, 329-332.
- Marlat, G. A. y Gordon, J. R. (eds). (1985). Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York: Guilford.
- Matsukra, S., Sakamoto N. Seino, Y., Tamada, T. Matusyama H. y Muranaka H. (1979). Cotinine excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. Clin Pharmacol Ther. 25, 555-561.

- Paffenbarger R. S. Hyde, R. T., Wing, A. L. y Hsieh, C. (1986). Cigarette smoking and cardiovascular disease. En D. Zaridze y R. Peto (eds.) Obra citada, (págs. 45-60).
- Peach, H. (1986). Smoking and respiratory disease excluding lung cancer. En D. Zaridze y R. Peto (eds.). Obra citada, (págs. 61-74).
- Pomerleau O. F., Fertig, J. B. y Shanahan, S. O. (1983). Nicotine dependence in cigarette smoking: an empirically-based, multivariate model. Pharmacol. Biochem & Behav. 19, 291-299.
- Pomerleau, C. S., Pomerleau, O. F., Majchrzak M. J., Kloska D. D., y Malakuti, R. (1990). Relationship between nicotine tolerance questionnaire scores and plasma cotinine. Addict Behav. 15, 73-80.
- Rico, F. y Ruiz, L. (1990). Tabaquismo: su repercusión en aparatos y sistemas. Méjico: Trillas.
- Rosenberg, J., Benowitz, N. L., Jacob, P., y Wilson, K. M. (1980). Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. Clin Pharmacol Ther. 28, 517-522.
- Silverstein, P. (1992). Smoking and wound healing. Am J Med. 93 (suplemento 1A), 22-24.
- Tonnensen, P. (1988). Dose and nicotine dependence as determinants of nicotine gum efficacy. En O. F. Pomerleau y C. S. Pomerleau (eds.) Nicotine replacement: a critical evaluation. Nueva York: Alan R. Liss, (págs. 129-144).
- Tonnensen, P., Fryd, V., Hansell, M., Helsted, J., Gunnensen, A. B., Forchammer, H. y Stockner, M. (1988). Two and four mg nicotine chewing gum and group counselling in smoking cessation: an open, randomized controlled trial with a 22 month follow-up. Addict Behav. 13, 17-27.
- Wald, N. y Bason, J. (1990). Smoking and hormone-related disorders. Oxford: Oxford University Press.