

ORIGINALES

Actividades enzimáticas de hexosaminidasa sérica y urinaria en alcohólicos crónicos durante el tratamiento de desintoxicación

Alexis Vidal Novoa*, Paivi Karkkainen**,
Mikko Salaspuro**, Ricardo González Menéndez***

(*) Departamento de Bioquímica de la Facultad de Biología, Universidad de La Habana (Cuba);

(**) Research Unit of Alcohol Diseases, Universidad de Helsinki (Finlandia);

(***) Hospital Psiquiátrico de La Habana (Cuba)

Resumen: Las actividades enzimáticas de la hexosaminidasa en suero y orina se determinaron en 21 alcohólicos (ocho mujeres y 13 hombres) en la admisión y durante el tratamiento de desintoxicación alcohólica por 16 días. En la admisión las actividades de la enzima resultaron altas en ambos fluidos; y al final del tratamiento se observaron valores normales de la hexosaminidasa sérica. La actividad enzimática de la hexosaminidasa urinaria decreció durante el tratamiento, pero estos valores no difieren estadísticamente con respecto al inicio. Se concluye que las actividades de la hexosaminidasa sérica y urinaria pueden ser empleadas al controlar la evolución de los alcohólicos durante el tratamiento de desintoxicación, aunque la hexosaminidasa urinaria resultaría más útil debido a un retorno más lento a los valores normales, reflejando más acertadamente la recuperación del paciente.

Palabras clave: Alcoholismo. Marcadores biológicos. Hexosaminidasa sérica. Hexosaminidasa urinaria. Tratamiento de desintoxicación.

CORRESPONDENCIA A:

Dr. Alexis Vidal
Depto. de Bioquímica. Facultad de Biología
Universidad de La Habana
Calle 25 # 455 entre J e I, Vedado
La Habana (Cuba)
Fax: 537-321321

Summary: The levels of serum and urinary beta-hexosaminidase (HEX) was determined in 21 alcoholics (eight women and 13 men) at admission and during treatment of alcoholic detoxification for 16 days. At admission the activities of serum and urinary HEX were high. At the end of treatment serum HEX returned to normal levels. Urinary HEX decrease during the treatment but its levels did not differ statistically significant versus admission values. It is concluded that urinary HEX may be better biological marker than serum HEX because it may reflect the healing of the hepatic damage in the alcoholic.

Key words: Alcoholism. Alcohol markers. Serum hexosaminidase. Urinary hexosaminidase. Detoxification treatment.

Résumé: Les activités enzymatiques de l'hexosaminidase dans le sérum et l'urine ont été déterminés chez 21 alcooliques (8 femmes et 13 hommes) lors de l'admission et pendant le traitement de désintoxication alcoolique dans une durée de 16 jours. A l'admission, les activités de l'enzyme étaient élevées pour les deux fluides; à la fin du traitement, le taux de l'hexosaminidase sérique était normal. L'activité enzymatique de l'hexosaminidase urinaire a diminué pendant le traitement, mais ces taux ne varient pas de la statistique initiale. On conclut que les activités de l'hexosaminidase sérique et urinaire peuvent être utilisés pour contrôler l'évolution du patient alcoolique lors du traitement de désintoxication, quoique l'hexosaminidase urinaire est plus utile en raison d'une récupération plus lente aux valeurs normales, traduisant de façon plus précise la récupération du malade.

Mots clé: Alcoolisme. Marqueurs biologiques. Hexosaminidase sérique. Hexosaminidase urinaire. Traitement de désintoxication.

1. Introducción

El incremento de las actividades de algunas enzimas está asociado a la ingestión de alcohol etílico, lo que ha permitido establecer algunos marcadores biológicos para el alcoholismo (Salaspuro, 1986).

Estos marcadores han demostrado su utilidad en el diagnóstico del abuso de alcohol, en la determinación de daños orgánicos producidos por el alcohol (Salaspuro, 1986, 1989) y en los estudios de patologías específicas relacionadas con la ingestión de esta sustancia (Schnitzler et al., 1988), pero en general los inconvenientes que presentan son la poca sensibilidad y especificidad, sobre todo en pacientes con

tratamiento de desintoxicación (Clark et al., 1983; Cushman et al., 1984; Keso y Salaspuro, 1989).

La hexosaminidasa (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa; EC 3.2.1.30) es una enzima enlazada a las biomembranas, que se encuentra en altas concentraciones en la sangre y en los lisosomas del hígado y los riñones (Le Hir et al., 1979). Aunque la actividad enzimática puede estar incrementada en el plasma y la orina, no parecen tener el mismo origen. El incremento de actividad en suero se debe a un daño histológico hepático (Mezey et al., 1976; Antonello et al., 1989; Nystrom et al., 1991); sin embargo, el peso molecular de la enzima así como la pérdida de correlación

de las actividades en estos dos fluidos, sugieren que el incremento en orina sea debido a un daño en los lisosomas del túbulo proximal (Paigen y Peterson, 1978).

La influencia del sexo sobre la actividad enzimática ha sido estudiada en pacientes con diferentes patologías, pero no se han encontrado diferencias significativas (Houser, 1986). La actividad de la hexosaminidasa sérica está incrementada en el embarazo (Hultberg e Isaksson, 1983) y en las enfermedades hepáticas (Hultberg et al., 1988); mientras que la excreción urinaria de hexosaminidasa puede estar incrementada en varios tipos de enfermedades y daños renales (Kunin et al., 1978; Horak et al., 1981). Se ha demostrado que la intoxicación aguda y crónica de alcohol incrementa las actividades de hexosaminidasa en suero (Hultberg et al., 1980; Faber et al., 1984; Joelsson et al., 1984; Isaksson et al., 1985) y en orina (Mock et al., 1987), lo que ha motivado que sean estudiadas como marcadores biológicos del alcoholismo (Martines et al., 1989; Karkkainen, 1990; Karkkainen et al., 1990a, 1990b; Wher et al., 1991).

El objetivo de este trabajo consiste en evaluar las actividades de hexosaminidasa sérica y urinaria como marcadores biológicos que indiquen la evolución de alcohólicos durante el tratamiento de destoxicación.

2. Materiales y método

El grupo de estudio consistió en ocho mujeres y 13 hombres con edades promedio de 36,5 años (24-49 años) y 44,6 años (33-62 años) respectivamente, admitidos como pacientes en la Unidad de Investigaciones de Enfermedades Alcohólicas del Hospital Central de la Universidad de Helsinki (Finlandia). El consumo promedio de alcohol fue $211,8 \pm 68,2$ gramos (144-323 g.) en las mujeres y $199,2 \pm 89,6$ g. (52-343 g.) en el caso de los hombres.

Las muestras de sangre y de orina fueron recogidas en las primeras horas de la mañana en el primer día de desintoxicación y a los dos, tres-cuatro, cinco-seis, ocho-nueve y 15-16 días de tratamiento. Todas las muestras fueron conservadas congeladas a -20°C hasta su procesamiento. Previo al ensayo de actividad, una alícuota de orina fue centrifugada a 5.000 g. durante 10 minutos, determinándose la actividad enzimática de la hexosaminidasa y la creatinina tanto en el sobrenadante obtenido como en la orina (sin centrifugar).

La actividad de la hexosaminidasa fue determinada por una técnica espectrofotométrica, usando como sustrato el p-nitro-fenil-n-acetil-beta-glucosamina (sigma) en buffer citrato pH 4,5. La actividad fue expresada en U/L que se define como "mnoles de sustrato transformado por minuto por litro de suero u orina" (Pitkanen et al., 1980). La actividad de hexosaminidasa urinaria se relacionó con la creatinina en orina, que fue determinada por el método cinético del picrato en un analizador automático *Hitachi 705*.

Las determinaciones de los indicadores bioquímicos en suero (la aspartato aminotransferasa, AST; la alanina aminotransferasa, ALT; y la gamma-glutamyl-transpeptidasa, GGT) se realizaron en la admisión y al final del tratamiento, siguiendo las recomendaciones del *Scandinavian Society for Chemical and Clinical Physiology* (1974, 1976). El Volumen Medio Corpuscular (VMC) fue determinado utilizando un contador automático de células, modelo *Coulter S*.

Todos los resultados están expresados como media \pm error estándar de la media ($X \pm \text{EEM}$). La prueba t de Student para muestras no pareadas fue utilizada para comparar las medias de las actividades de la hexosaminidasa por sexo, y la prueba t de Student para muestras pareadas se aplicó

en la comparación de la hexosaminidasa de la orina con y sin centrifugación. Las comparaciones por día de tratamiento se realizaron por un análisis de varianza simple y la prueba de Bonferroni. La correlación entre las variables se hizo mediante un estudio de regresión lineal simple.

3. Resultados

Los valores de actividad enzimática de la hexosaminidasa sérica disminuyen significativamente durante el tratamiento de desintoxicación alcohólica (**Figura 1**). En la admisión al tratamiento, el valor promedio de actividad fue $42,43 \pm 7,05$ U/L; y después del tratamiento, los niveles disminuyen aproximadamente a la mitad ($24,90 \pm 2,14$ U/L), valores que resultan estadísticamente diferentes ($p < 0,05$). La comparación de la hexosaminidasa sérica por sexo no demostró diferencias significativas durante el tratamiento ($59,80 \pm 21,63$ y $37,39 \pm 3,04$ U/L para mujeres y hombres, respectivamente).

Los resultados de los indicadores bioquímicos estudiados se muestran en la **Tabla 1**. En este trabajo no se encontró correlación entre la ingestión promedio diaria de alcohol y las actividades de hexosaminidasa sérica y urinaria en la fase de admisión. Tampoco se observó correlación entre este parámetro y los indicadores bioquímicos AST, ALT, GGT y VMC.

La actividad enzimática de hexosaminidasa sérica se correlaciona significativamente con la AST ($r=0,79$, $p < 0,001$), ALT

($r=0,49$, $p < 0,05$) y GGT ($r=0,54$, $p < 0,05$) en la fase de admisión; y al final del tratamiento sólo se correlaciona con la actividad de la GGT ($r=0,52$, $p < 0,05$). Los resultados de actividad enzimática de la hexosaminidasa en orina demuestran un decremento lento con el tratamiento de desintoxicación hasta aproximadamente la mitad, en comparación con los valores iniciales ($1,49 \pm 0,25$ U/mmoles de creatinina), pero estos valores no difieren estadísticamente (**Figura 2**).

La centrifugación de la orina no influye sobre la actividad enzimática. Los niveles de hexosaminidasa urinaria sin centrifugación en los diferentes días de tratamiento son mayores que en la orina centrifugada, pero no son diferentes estadísticamente (**Figura 2**). La correlación entre estas dos actividades de la hexosaminidasa urinaria (con y sin centrifugación) fue satisfactoria ($r=0,88$, $p < 0,01$).

La hexosaminidasa urinaria se correlaciona con el VMC ($r=0,43$, $p < 0,05$) en la fase de admisión, pero al final del tratamiento sólo se correlaciona con la actividad de la GGT ($r=0,56$, $p < 0,01$). En este trabajo se encontró una pobre correlación entre la hexosaminidasa sérica y urinaria durante el tratamiento de desintoxicación ($r=0,22$, $p < 0,01$).

4. Discusión

Las actividades de la hexosaminidasa sérica y urinaria se incrementan con la ingestión

	Admisión	Final del tratamiento
ALT (UI/L)	$103,4 \pm 28,9$	$55,1 \pm 23,4$
AST (UI/L)	$144,5 \pm 43,0$	$48,5 \pm 16,1$
GGT (UI/L)	$378,3 \pm 188,7$	$143,8 \pm 51,4$
VMC	$97,6 \pm 2,2$	$98,5 \pm 2,0$

Tabla 1: Valores promedios ($X \pm EEM$) de los indicadores bioquímicos ALT, AST y GGT, y del VMC en el grupo de alcohólicos ($n=21$) al inicio y al final del tratamiento de desintoxicación (16 días).

de alcohol (Hultberg et al., 1980; Faber et al., 1984; Joelsson et al., 1984; Isaksson et al., 1985; Mock et al., 1984) y decrecen con la abstinencia (Martines et al., 1989; Karkkainen et al., 1990a; Wher et al., 1991).

La hexosaminidasa ha sido utilizada con resultados alentadores como marcador biológico de alcohólicos crónicos (Martines et al., 1989; Karkkainen, 1990; Karkkainen et al., 1990b; Wher et al., 1991); no así en individuos con poco tiempo de ingestión de bebidas alcohólicas (Nystrom et al., 1991). En la muestra estudiada -pacientes previamente clasificados como alcohólicos-, todos los individuos tenían elevadas las actividades enzimáticas de la hexosaminidasa sérica y urinaria.

Algunos investigadores (Mezey et al., 1976; Antonello et al., 1989) plantean que el incremento de la hexosaminidasa sérica no está ligado exactamente al consumo de alcohol sino más bien a los cambios histológicos en el hígado producidos por el alcohol. En este estudio, los pacientes consumían diariamente altas dosis de alcohol, con el consecuente daño hepático, lo que se refleja en los valores elevados de las actividades enzimáticas de la AST, ALT y GGT al inicio del tratamiento. Esto se confirma al analizar los resultados de Nystrom et al. (1991) que observaron en jóvenes universitarios con un alto consumo de alcohol pero con poco tiempo ingiriendo bebidas, que no presentaban incrementada la actividad de esta enzima.

La actividad de la hexosaminidasa sérica disminuye significativamente al final del tratamiento de desintoxicación, resultados comparables a los obtenidos por Karkkainen et al. (1990a) y Wehr et al. (1991), quienes observaron este decremento en un periodo de tiempo corto (siete días); mientras Hultberg et al. (1980) plantean que en este tiempo aún son altos los valores de actividad.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticas en las actividades enzimáticas por sexo durante el tratamiento, aspecto ya señalado en 1986 por Houser.

A pesar de encontrarse valores altos de actividad enzimática de hexosaminidasa y de los otros indicadores bioquímicos al inicio del tratamiento, no se encontró correlación con el consumo de alcohol; resultados similares a los obtenidos por Keso y Salaspuro (1989). Sin embargo, Karkkainen et al. (1990a) informaron de una buena correlación entre la hexosaminidasa sérica y el promedio de ingestión diaria de alcohol, en cierta medida explicado por una muestra mayor.

Al inicio del tratamiento se encontró correlación entre la hexosaminidasa sérica y las actividades de AST, ALT y GGT. Si consideramos que estos indicadores son buenos marcadores biológicos del alcoholismo, puede valorarse a esta enzima para esa función.

No se encontró correlación entre la hexosaminidasa sérica y la urinaria, resultados lógicos y similares a los de otros autores (Karkkainen et al., 1990a). La ingestión de alcohol produce un efecto dañino en ambos órganos (hígado y riñones) pero el incremento de la hexosaminidasa en el suero y en la orina se producen por diferentes mecanismos (Paigen y Peterson, 1978).

Se plantea que las actividades de hexosaminidasa urinaria disminuyen en un periodo de abstinencia de siete a 28 días (Martines et al., 1989; Karkkainen et al., 1990a). En este trabajo se observó una tendencia a la disminución de la actividad de hexosaminidasa urinaria durante el tratamiento pero no significativa estadísticamente, aunque el periodo de tiempo fue menor (16 días), a diferencia de la hexosaminidasa sérica que decreció rápidamente a valores normales. Estos resultados de la

hexosaminidasa urinaria en cierta medida pudieran justificar la aplicación de este parámetro para la evaluación de pacientes en tratamientos de desintoxicación, ya que reflejarían más acertadamente la recuperación orgánica del alcohólico.

Bibliografía

- Antonello, S.; Auletta, M.; Vatierno, V.; Nigro, C.; Cacciatore, L.** (1989) Beta-hexosaminidase activity in alcoholic fatty liver and in CCl₄-induced liver fibrosis of the rat. *Enzyme*, 42: 68-72.
- Clark, P.M.S.; Holder, R.; Mullet, M.; Whitehead, T.P.** (1983) Sensivity and specificity of laboratory tests for alcohol abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 18 (3): 261-269.
- Cushman, P.; Jacobson, G.; Barboriak, J.; Anderson, A.J.** (1984) Biochemical markers for alcoholism: sensitivity problems. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 8(3): 253-259.
- Faber, C.N.; Glew, R.H.; Stanko, R.T.** (1984) Serum mannosidase in patients with alcoholic liver disease. *Enzyme*, 31: 1-10.
- Horak, E.; Hopfer, S.M.; Sunderman, F.W.** (1981) Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity. *Clinical Chemistry*, 27 (7): 1180-1184.
- Houser, M.T.** (1986) The effect of hydropenia and oral water loading on renal lysozyme handling and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in man. *Annals of Clinical Biochemistry*, 23: 453-457.
- Hultberg, B.; Isaksson, A.** (1983) Isoenzyme pattern of serum beta-hexosaminidase in liver disease, alcohol intoxication, and pregnancy. *Enzyme*, 30: 166-171.
- Hultberg, B.; Hagerstrand, I.; Isaksson, A.; Joelsson, B.; Melen, K.; Elsafi, M.** (1988) Source of increased serum beta-hexosaminidase in rat liver cirrhosis. *Enzyme*, 40: 18-24.
- Hultberg, B.; Isaksson, A.; Tiderstrom, G.** (1980) Beta-hexosaminidase, leucine aminopeptidase, cystidyl-aminopeptidase, hepatic enzymes and bilirrubine in serum of chronic alcoholics with acute ethanol detoxification. *Clinica Chimica Acta*, 105: 317-323.
- Isaksson, A.; Blanche, C.; Hultberg, B.; Joelsson, B.** (1985) Influence of ethanol on the human serum level of beta-hexosaminidase. *Enzyme*, 33: 162-166.
- Joelsson, B.; Hultberg, B.; Isaksson, A.; Alwmark, A.; Gullstrand, P.; Bengmark, S.** (1984) Total fasting serum bile acids and beta-hexosaminidase in alcoholic liver disease. *Clinica Chimica Acta*, 136: 203-220.
- Karkkainen, P.** (1990) Serum and urinary beta-hexosaminidase as markers of heavy drinking. *Alcohol and Alcoholism*, 25 (4): 365-369.
- Karkkainen, P.; Jokelainen, K.; Roine, R.; Suokas, A.; Salaspuro, M.** (1990a) The effects of moderate drinking and abstinence on serum and urinary beta-hexosaminidase levels. *Drug and Alcohol Dependence*, 25: 35-38.
- Karkkainen, P.; Poikolainen, P.; Salaspuro, M.** (1990b) Serum beta-hexosaminidase as a marker of heavy drinking. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 14 (2): 187-190.
- Keso, L.; Salaspuro, M.** (1989) Laboratory markers as compared to drinking measures before and after inpatient treatment for alcoholism. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 13 (3): 449-452.
- Kunin, C.M.; Chesney, R.W.; Craig, W.A.; England, A.C.; De Angelis, C.** (1978) Enzymuria as a marker of renal injury and disease. Study of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics*, 62: 751-760.
- Le Hir, M.; Dubach, U.C.; Schmidt, U.** (1979) Quantitative distribution of lysosomal hydrolases in the rat nephron. *Histochemistry*, 63.
- Martines, D.; Morris, A.I.; Gilmore, I.T.; Ansari, M.A.; Patel, A.; Quayle, J.A.**

- Billington, D.** (1989) Urinary enzyme output detoxification of chronic alcoholic patients. *Alcohol and Alcoholism*, 24 (2): 113-120.
- Mezey, E.; Potter, J.J.; Ammon, R.A.** (1976) Effect of ethanol administration on the activity of hepatic lysosomal enzymes. *Biochemical Pharmacology*, 25: 2663-2667.
- Mock, D.M.; Grendell, J.H.; Cello, J.; Morris, R.C.** (1987) Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of some low molecular weight proteins. *Gastroenterology*, 92: 161-170.
- Nystrom, M.; Perasalo, J.; Salaspuro, M.** (1991) Serum beta-hexosaminidase in young university students. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 15 (5): 877-880.
- Paigen, K.; Peterson, J.** (1978) Coordnancy of lysosomal enzyme excretion in human urine. *Journal of Clinical Investigation*, 61: 751-762.
- Pitkanen, E.; Kyllastinen, M.; Koivula, T.; Hormila, P.** (1980) Beta-N-acetylglucosaminidase and beta-glucosaminidase activities in insulin-dependent diabetic subjects with retinopathy. *Diabetologica*, 18: 275-278.
- Salaspuro, M.** (1986) Conventional and coming laboratory markers of alcoholism and heavy drinking. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 10 (6): 5S-12S.
- Salaspuro, M.** (1989) Characteristics of laboratory markers in alcohol-related organ damage. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 24: 769-780.
- Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Committee on Enzymes.** (1974) Recommended methods for the determination of four enzymes in blood. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 33: 291-306.
- Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Committee on Enzymes.** (1976) Recommended methods for the determination of gamma-glutamyl-trans-ferase in blood. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 36: 119-125.
- Schnitzler, C.M.; Menashe, L.; Sutton, C.G.; Sweet, M.B.E.** (1988) Serum biochemical and haematological markers of alcohol abuse in patients with femoral neck and intertrochanteric fractures. *Alcohol and Alcoholism*, 23 (2): 127-132.
- Wher, H.; Czartoryska, B.; Gorska, D.; Matsumoto, H.** (1991) Serum beta-hexosaminidase and alpha-mannosidase activities as markers of alcohol abuse. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 15 (1): 13-15.

Actividades enzimáticas de hexosaminidasa sérica y urinaria en alcohólicos crónicos

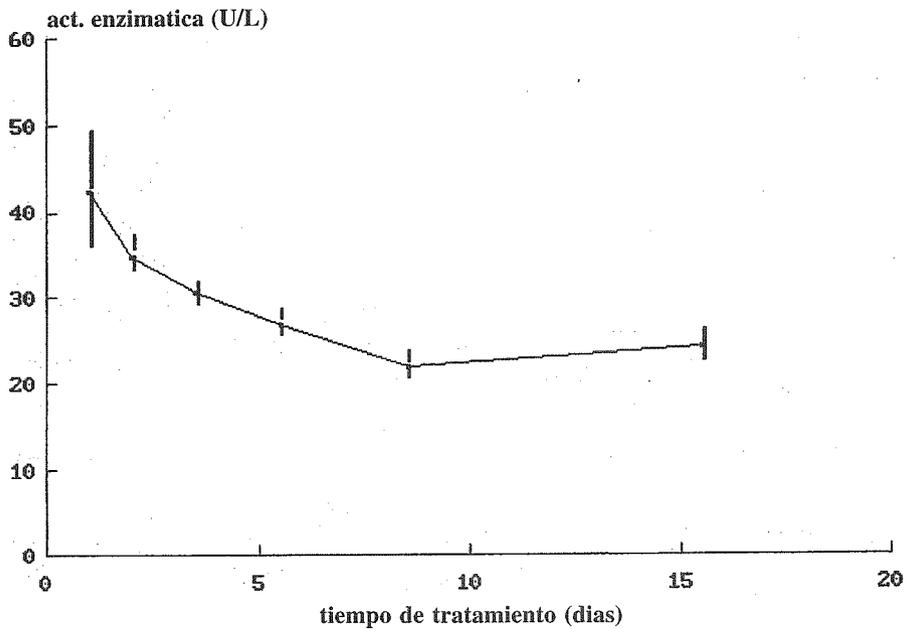


Figura 1: Valores promedios ($X \pm EEM$) de la actividad enzimática de hexosaminidasa sérica durante el tratamiento de desintoxicación alcohólica. En cada punto $n=21$ (ocho mujeres y 13 hombres). La actividad está expresada en U/L, equivalente a $\text{mmoles de sustrato transformado por minuto}^{-1}$ por litro^{-1} .

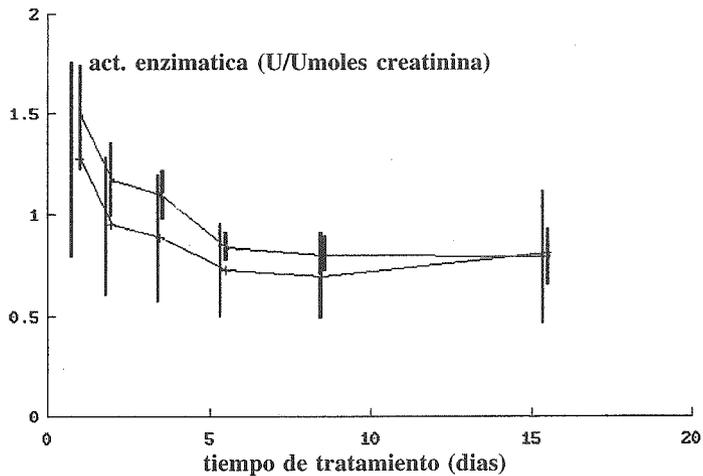


Figura 2: Valores promedios ($X \pm EEM$) de la actividad enzimática de hexosaminidasa en orina no centrifugada y centrifugada durante el tratamiento de destoxicación alcohólica. En cada punto $n=21$ (ocho mujeres y 13 hombres). La actividad está expresada en $\text{U/mmoles de creatinina}$, equivalente a $\text{mmoles de sustrato transformado por minuto}^{-1}$ por $\text{mmoles de creatinina}^{-1}$.

Dependencia de la nicotina y consumo de tabaco en estudiantes de Psicología

Elisardo Becoña, Fernando L. Vázquez, Rosa Cerqueira
Universidad de Santiago de Compostela (España)

Resumen: El objetivo de este estudio fue conocer el grado de dependencia de la nicotina en una muestra de jóvenes estudiantes. Para ello se seleccionaron a aquellos sujetos que eran fumadores y que previamente habían sido extraídos de una muestra representativa de estudiantes de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela (N = 835). De estos, 289 eran fumadores (el 34,6%). Del total de fumadores diarios, un 69,9% (n = 202) estaba fumando de uno a 15 cigarrillos/día, un 27,3% (n = 79) de 16 a 25 cigarrillos/día y un 3,1% (n = 9) 26 o más cigarrillos/día. El Índice de Dureza de Heatherton y cols. (1989) indicó que un 65,2% tenía una ligera dependencia, un 32,0% dependencia media y un 2,8% dependencia alta. Se observó una clara relación entre el consumo de cigarrillos y el Índice de Dureza, permitiendo éste clasificar a los sujetos en fumadores ligeros, medios y altamente dependientes. Igualmente se apreció un consumo de cigarrillos en esta muestra, a diferencia de otros grupos de población de más edad, mayor en la categoría de consumo ligero de cigarrillos.

Palabras clave: Tabaco. Adicción a la nicotina. Índice de Dureza. Estudiantes.

Summary: The aim of this study is to determine the level of dependence of nicotine in a sample of students. In this study, we have used students who were smokers, and they were gathered from a representative sample of students from the Faculty of Psychology of the University of Santiago de Compostela (N = 835). Among these, 289 students were smokers (34,6%). Between the 289 regular smokers, 69,9% (n = 202) smoked between 1 to 15 cigarettes per day, 27,3% (n = 79) between 16 to 25 cigarettes per day, and 3,1% (n = 9) 26 or more cigarettes per day. The Heatherton's et al. (1989) Index of Heaviness indicated that 65,2% had a light dependence, 31,5% a medium dependence, and 2,7% a high dependence. We have observed an evident relationship between consumption of cigarettes and the Index

CORRESPONDENCIA A:

Dr. Elisardo Becoña Iglesias
Universidad de Santiago de Compostela
Facultad de Psicología
Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología
Campus Universitario Sur
15706 Santiago de Compostela (España)
E-mail: pcelisar@usc.es

of Heaviness. This allowed to classify the smokers in light, medium, and high dependence. Likewise we have found a greatest consumption of cigarettes in this sample in the category of light consumption of cigarettes, in contrast to other groups of elder population.

Key words: *Tobacco. Nicotine addiction. Index of Heaviness. Students.*

Résumé: *L'objectif de cette recherche est de connaître le degré de dépendance à la nicotine en étudiant un certain nombre de jeunes étudiants. Les sujets choisis parmi ceux qui sont fumeurs ont été sélectionnés antérieurement dans un groupe représentatif d'étudiants de la Faculté de Psychologie à l'Université de Santiago de Compostela (N=835). Parmi eux, il y en avait 289 fumeurs (34,6%). Parmi ceux qui fument quotidiennement, les 69,9% (n=202) fumaient entre 1 et 15 cigarettes par jour, le 27,3% (n=79) entre 16 et 25 cigarettes par jour et le 3,1% (n=9) 26 ou plus. L'Index de Dureté de Heatherton et al. (1989) indique que le 65,2% avait une légère dépendance, le 32,0% une dépendance moyenne et le 2,8% une dépendance sévère. Il y avait un rapport évident entre la consommation de cigarettes et l'Index de Dureté, ce qui permet de classer les fumeurs comme fumeurs léger, moyens et sévères. De même, on a pu apprécier la consommation de cigarettes dans ce groupe, par contre dans d'autres groupes plus âgés, il y a plus d'importance dans la catégorie de consommation légère.*

Mots clé: *Tabac. Dépendance à la nicotine. Index de Dureté. Etudiants.*

1. Introducción

Las investigaciones que se han realizado sobre los procesos de adquisición, mantenimiento, cesación y recaída relacionados con el abandono de la conducta de fumar cada vez hacen un mayor énfasis en el papel de la dependencia de la nicotina. El reconocimiento de la nicotina como droga capaz de causar adicción ha sido reconocido por instituciones tan prestigiosas como la Organización Mundial de la Salud (CIE-10; OMS, 1992), la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III; APA, 1980) y el Ministerio de Sanidad de Estados Unidos (USDHHS, 1988).

Durante los años setenta y ochenta, se han ido descubriendo los procesos neurobiológicos y de conducta fundamentales de una adicción. Ello ha contribuido a la aceptación de la nicotina como una droga cuyos efectos son tan poderosos como los

de la cocaína y los opiáceos. Así, en el informe del Cirujano General de Estados Unidos de 1988 (USDHHS, 1988) se concluyó que: "1) Los cigarrillos y otras formas de tabaco son adictivas; 2) la nicotina es la droga del tabaco que crea adicción; y 3) los procesos farmacológicos y conductuales que determinan la adicción son similares a aquellos que determinan la adicción a drogas tales como la heroína y cocaína" (página 9). Por lo tanto, desde el punto de vista científico, hay una evidencia abrumadora de que la nicotina es una droga que genera adicción. De hecho, los fumadores habituales cuando dejan de fumar experimentan los fenómenos de tolerancia y síndrome de abstinencia. El DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) recoge, dentro de los trastornos relacionados con el abuso de sustancias, los trastornos relacionados con la nicotina. Dentro de dicha categoría incluye la dependencia de la nicotina, la abstinencia

de la nicotina y el trastorno relacionado con la nicotina no especificado.

Los esfuerzos de salud pública y la presión social han generado una disminución en el comienzo de la conducta de fumar y un incremento en la cesación tabáquica. De hecho, la prevalencia de fumar está disminuyendo entre un 0,5%-1% al año (Pierce, Fiore, Novotny, Hatzidreou y Davis, 1989; EDIS, 1996). Sin embargo, algunos autores (Coombs, Kozlowski y Ferrence, 1989; Hughes y Glaser, 1993) han hipotetizado que los que están dejando de fumar son los fumadores menos dependientes y en el futuro los fumadores presentarán un mayor grado de adicción a la nicotina (Hughes, 1996).

Hay evidencia de que los fumadores altamente dependientes, definidos por el número de cigarrillos diarios (Ockene, Hymowitz, Sexton y Broste, 1982), por marcadores bioquímicos (Hall, Herning, Jones, Benowitz y Jacob, 1984) o por el *Test de Dependencia de Fagerström* o el *Índice de Dureza* (Heatherton, Kozlowski, Frecker, Rickert y Robinson, 1989), es menos probable que dejen de fumar. Evidentemente, que los fumadores sean o no dependientes del tabaco tiene importantes implicaciones para el individuo. Un mayor consumo de cigarrillos y/o una mayor ingestión de nicotina y alquitrán supone un riesgo mayor de padecer cualquier enfermedad relacionada con el tabaco. Además, en cierta medida, la probabilidad de dejar de fumar está en función del grado de adicción a los cigarrillos. Esta tipología de sujetos se caracteriza por obtener resultados modestos en los tratamientos para dejar de fumar a corto y a largo plazo (Becoña, 1994; Glasgow y Lichtenstein, 1987; Vázquez y Becoña, 1996).

La gente continúa fumando por muchas razones, considerándose que la adicción a la nicotina es una de las más importantes. De hecho, la mayoría de las personas dependientes del tabaco no llegan a estar abstinentes más de unos cuantos días (Fiore, 1992). Los efectos de la nicotina asociados

con la dependencia incluyen cambios en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral, cambios electroencefalográficos, liberación de catecolaminas, tolerancia, dependencia fisiológica, etc. (Henningfield, Schuh y Jarvik, 1995). Estos efectos incrementan la compulsión a fumar produciendo reforzamiento positivo con la administración de la nicotina, y síntomas de abstinencia cuando el organismo no dispone de la misma (Henningfield et al., 1995; USDHHS, 1988). La abstinencia brusca incrementa los síntomas del síndrome de abstinencia de la nicotina, comenzando a las pocas horas de dejar de fumar y alcanza su pico máximo al cabo de unos días. Por lo general, la sintomatología dura aproximadamente cuatro semanas, aunque hay una considerable variabilidad en la duración de la misma (Hughes, Higgins y Hatsukami, 1990).

Por los estudios internacionales se sabe que aproximadamente un tercio de los fumadores son altamente dependientes de la nicotina (USDHHS, 1988). Sin embargo, en España se cuenta con pocos datos acerca del papel que desempeña la adicción de la nicotina en la conducta de fumar y el grado de adicción que presentan los fumadores españoles. Además, el patrón de adicción parece que presenta claras diferencias con el de los países anglosajones. Así, en un estudio (Becoña, Gómez-Durán, Álvarez-Soto y García, 1992) realizado en España con 732 fumadores y en el que se utilizó el *Cuestionario de Tolerancia de Fagerström* (1978), se encontró que 327 era fumadores ligeros, 275 normales y sólo 130 altamente dependientes (el 17,8%). El análisis de estas cifras nos indica que aproximadamente sólo una quinta parte de los fumadores tienen una fuerte adicción a la nicotina. Por tanto, sería relevante conocer si este patrón de dependencia de la nicotina, distinto al de Estados Unidos, se confirma en otras poblaciones específicas de fumadores de España.

El objetivo del estudio que presentamos a continuación es conocer el grado de dependencia de nicotina en una muestra de estudiantes universitarios fumadores.

2. Método

En este estudio se incluyeron los 289 sujetos que fumaban a diario de una muestra representativa de 835 estudiantes de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela (España). De los 289 jóvenes fumadores, el 17,6% (n = 51) eran varones y el 82,4% (n = 238) eran mujeres. El promedio de edad fue de 21,0 años (Desviación Típica DT = 2,2), con un rango de edad de 17 a 32 años. El promedio de nicotina por cigarrillo fue de 1,0 miligramo (DT = 0,1).

La clasificación de los sujetos en fumadores ligeros, normales y altamente dependientes se hizo en función del consumo de cigarrillos diario (1-15; 15-25; y 26 o más) y del *Índice de Dureza* de Heatherton y colaboradores (1989). El grado de dependencia de la nicotina evaluado por éste, se obtuvo a partir de: a) el número de cigarrillos fumados (1-10; 11-20; 21-30; y más de 30); y b) el tiempo que tarda el fumador desde que se despierta hasta que fuma el primer cigarrillo (menos de cinco

minutos; entre seis y 30; entre 31 y 60; y más de 60 minutos).

Para evaluar ambas variables, al igual que otras relacionadas con el consumo de tabaco, se utilizó un cuestionario de 38 ítems, adaptado de la Encuesta sobre Tabaquismo que se ha empleado en otros estudios epidemiológicos de la población general de Galicia (Becoña, 1995). Dos psicólogos expertos en evaluaciones, como la realizada en este estudio, se encargaron de aplicar el cuestionario a los estudiantes que estaban cursando Psicología, en las clases seleccionadas previamente al azar de cada uno de los cinco cursos que constituyen la licenciatura de Psicología. El cuestionario se aplicó en el mes de octubre de 1996, en horario de clase, con una duración de la cumplimentación del mismo de aproximadamente 15 minutos.

3. Resultados

Del total de fumadores diarios (n = 289), un 69,6% (n = 201) fumaba de uno a 15 cigarrillos/día (fumador ligero); un 27,3%

NÚMERO DE CIGARRILLOS							
		1-15		16-25		26 o más	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Hombre	31	60.8	16	31.4	4	7.8
	Mujer	170	71.4	63	26.5	5	2.1
Edad	20 o menos años	89	67.9	39	29.8	3	2.3
	21 o más años	112	70.9	40	25.3	6	3.8
Marca	≤1.0 mg	21	67.8	9	29.0	1	3.2
	≥1.1 mg	180	69.8	70	27.1	8	3.1

Tabla 1. Porcentaje de fumadores para las distintas categorías de cigarrillos fumados en función del sexo y edad, marca y el Índice de Dureza de Heatherton y cols. (1989).

(n = 79) de 16 a 25 cigarrillos/día (fumador normal); y un 3,1% (n = 9) 26 o más cigarrillos/día (fumador duro) (Tabla 1). No hubo diferencias significativas entre la variable sexo y las tres categorías que se establecieron de consumo ($c^2(2) = 5,50$; $p = 0,06$). El 60,8% de los jóvenes varones fumaba de uno a 15 cigarrillos diarios; el 31,4% de 16 a 25; y el 7,8%, 26 o más cigarrillos. El patrón de consumo en las jóvenes fue similar: el 71,4%, el 26,5% y el 2,1% fumaban de uno a 15 cigarrillos, de 16 a 25, y 26 o más, respectivamente.

Por edades, el consumo de cigarrillos en los más jóvenes (20 o menos años) es similar a los más mayores (21 o más años) (Tabla 1). De hecho, no se encontraron diferencias en la variable edad en función del consumo de cigarrillos ($F(2, 286) = 0,78$; $p = 0,5$). En los de 20 o menos años el 67,9% consumía entre uno y 15 cigarrillos, el 29,8% entre 16 y 25, y el 2,3% 26 o más; mientras que los jóvenes de 21 o más años, de uno a 15 el 70,9%, de 16 a 25 el 25,3%, y 26 o más el 3,8%.

Respecto a la marca, el 10,7% (n=31) fumaba marcas con un contenido menor a 1,0 mg de nicotina y el 89,3% (n=258) con 1,0 mg o más (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas entre la variable cigarrillos y marca ($c^2(2) = 0,05$, n.s.). De los que consumían marcas con un contenido de 1,0 mg o menos por cigarrillo, el 67,8% fumaba entre uno y 15 cigarrillos; el 29,0% entre 16 y 25; y el 3,2%, 26 o más cigarrillos. De los que consumían marcas con un contenido de 1,1 mg o más por cigarrillo, el 69,8% fumaba entre uno y 15 cigarrillos; el 27,1 entre 16 y 25; y el 3,1%, 26 o más cigarrillos.

La variable marca también se analizó en relación al sexo. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cruce entre ambas variables con sus niveles correspondientes ($c^2(2) = 2,99$; $p = 0,08$). El 96,1% de los hombres consumía marcas con un contenido de 1,0 mg o más de nicotina por cigarrillo y sólo el 3,9% lo hacía con marcas menores a 1,0 mg. Los datos para las mujeres fueron similares,

pues el 87,8% de las jóvenes estudiantes fumaba cigarrillos de 1,1 mg o más y el 12,2% de 1,0 mg o menos.

Las tendencias también fueron similares por edad (Tabla 2). Sin embargo, se observa claramente que los más jóvenes tienen una menor preferencia por marcas más bajas que los más mayores. De hecho se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cruce de ambas variables ($c^2(2) = 11,94$; $p = 0,0006$). El 3,8% de los jóvenes de 20 años o menos fumaba marcas que contenían 1,0 mg o menos por cigarrillo, mientras que el 96,2% consumía cigarrillos de 1,1 mg o más de nicotina. El 16,5% de los estudiantes de 21 o más años mostraba preferencia por marcas con 1,0 mg de nicotina o menos por cigarrillo y el 83,5% por las de 1,1 mg o más.

Los resultados que se obtienen con el *Índice de Dureza* pueden agruparse en fumadores ligeros (puntuación de 1 a 2), fumadores normales (puntuación de 3 a 4) y fumadores dependientes (5 a 6). Los resultados más significativos que se encontraron con esta escala fueron que un 65,2% (n = 118) son fumadores ligeros, un 32,0% (n = 58) fumadores normales y un 2,8% (n = 5) son fumadores duros o altamente dependientes. La variable sexo se relacionó significativamente con la dependencia ($c^2(2) = 13,58$; $p = 0,001$). El 50% de los varones son fumadores poco dependientes, el 38,9% normales y el 11,1% altamente dependientes. Por contra, el 69,0% de las mujeres tiene una ligera dependencia, el 30,3% media y el 0,7% alta.

La edad no influyó en la dependencia ($c^2(2) = 2,59$; $p = 0,27$). El 59,0%, el 38,5% y el 2,6% de los jóvenes de 20 años o menos tienen una dependencia baja, media y alta, respectivamente; mientras que entre los de 21 años o más, el 69,9% son poco dependientes, el 27,2% dependientes normales y el 2,9% altamente dependientes.

Se encontró relación estadística entre el número de cigarrillos y el *Índice de Dureza* ($c^2(2) = 53,22$; $p = 0,00001$). En la **Tabla 3**

podemos ver esta relación junto con las que mantiene el *Índice de Dureza* con la marca, el sexo y la edad. Respecto a la primera relación -dependencia y número de cigarrillos- también hemos analizado cada categoría por separado, considerando que los casos que hay en cada una representan el 100%. Indicar como más relevante que en la categoría de fumadores con baja dependencia (n = 118) el 64,4% fumaba entre uno y 15 cigarrillos; en la categoría de fumadores con dependencia media (n = 58) el 65,5% fumaba entre 16 y 24 cigarrillos; y en la categoría de fumadores con dependencia alta (n = 5) el 60,0% fumaba 26 o más cigarrillos.

4. Conclusiones

El consumo de cigarrillos en los estudiantes de Psicología de esta muestra, aunque no es tan elevado como para el mismo grupo de edad en la población general (Becoña, 1995; EDIS, 1996; Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992) y para otras poblaciones de estudiantes (Froján y Santacreu, 1992), es alto ya que el 34,6% sigue fumando diariamente. Aparentemente, los datos son bastante favorables, pues tanto en los hombres como en las mujeres estudiantes hay un predominio, aunque no significativo, de un consumo de entre uno y 15 cigarrillos. Sin embargo, este resultado es engañoso, pues si tenemos en cuenta la marca que fuman observamos que la mayoría de los jóvenes sin distinción de sexo prefieren marcas con contenido alto de nicotina,

aunque éste en realidad es más bajo que para la población general. Sin embargo, en este estudio se detectó que los más jóvenes (20 o menos años) tienen una mayor preferencia por marcas más altas en nicotina que los más mayores (21 o más años). Esto va en la línea de lo comentado en la introducción. Los jóvenes también llegan a ser adictos a los cigarrillos, informando distintos estudios (USDHHS, 1989; 1994) que ya a los 17 años de edad aproximadamente la mitad de los jóvenes ha intentado dejar de fumar y no lo han conseguido.

El hecho de introducir la nicotina como variable de consumo en este estudio, al margen de utilizarla para analizar su relación con el sexo y la edad, tiene una finalidad meramente exploratoria y para observar una tendencia que creemos es muy interesante y que está de acorde con lo que pretende la publicidad: que la mayoría de los fumadores jóvenes consuman marcas con un contenido medio de nicotina y alquitrán. No hemos intentado utilizarla como una variable para medir la dependencia, porque al intentar clasificar a los sujetos en función de las tres categorías que se están manejando en la actualidad (contenido bajo: $\leq 0,9$ mg; medio: $\leq 1,2$ mg; y alto: $\geq 1,3$ mg), hemos observado que sólo un fumador podía ser incluido en la categoría más alta. Teniendo en cuenta este hecho, creemos que es necesario investigar una nueva categorización que esté más acorde con el consumo actual de

Mg. de nicotina	20 años o menos		21 años o más	
	n	%	n	%
≤ 1.0 mg	5	3.8	126	96.2
≥ 1.1 mg	26	16.5	132	83.5
$(\chi^2_{(2)} = 11,94; p < 0,001)$				

Tabla 2. Resultados de la prueba χ^2 entre el consumo de nicotina por cigarrillo y la variable edad (N =289)

	DEPENDENCIA					
	Baja		Media		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Número de cigarrillos						
1-15	76	81.7	17	18.3	0	0.0
16-25	39	49.4	38	48.1	2	2.5
26 o más	3	33.3	3	33.3	3	33.3
Marca						
≤1.0 mg	16	76.2	5	23.8	0	0.0
≥1.1 mg	102	63.8	53	33.1	5	3.1
Sexo						
Hombre	18	50.0	14	38.9	4	11.1
Mujer	100	69.0	44	30.3	1	0.7
Edad						
20 o menos años	46	59.0	30	38.5	2	2.5
21 o más años	72	69.9	28	27.2	3	2.9
Nota: Dependencia baja: 1-2 puntos; Dependencia media: 3-4 puntos; Dependencia alta: 5-6 puntos						

Tabla 3. Porcentaje de fumadores por tipo de dependencia en función del número de cigarrillos fumados, sexo y edad utilizando el Índice de Dureza de Heatherton y cols. (1989).

determinados grupos de la población y que pueda ser una alternativa a la que se está incluyendo en los estudios.

Por dependencia (medida por el *Índice de Dureza*), comparando ambos sexos se detectó que del total de los fumadores con baja dependencia, un 84,7% son mujeres y un 15,3% varones, siguiendo la misma tendencia la relación en la dependencia media, donde sigue siendo mayor la proporción de mujeres (75,9%) que de hombres (24,1%). Por contra, en la dependencia alta se invierte la relación con un 20,0% y un 80,0%, respectivamente. Comparando ambas agrupaciones de edad,

en cada una de las categorías de dependencia encontramos que en la dependencia baja el mayor porcentaje corresponde al grupo de 21 o más años con un 61,0%, seguido por el grupo de 20 años o menos con un 39,0%. En la dependencia media son los de 20 años o más los que presentan el mayor porcentaje (51,7%). Y, por último, en la dependencia alta fue el grupo de edad de más de 21 años el que presentó el porcentaje más elevado (60,0%).

Esta situación se nos antoja preocupante, al menos por tres motivos. Primero, personas tan jóvenes ya muestran un grado de adicción importante, reflejado en la

marca, que se va a acentuar con el paso de los años y que en estos momentos ya puede ser un obstáculo para que abandonen el tabaco. Ya hace algunos años que se ha observado que la prevalencia de fumar disminuye a un ritmo menor en aquellos fumadores que son altamente dependientes a la nicotina (Coombs y cols., 1989). En segundo lugar, el consumo de cigarrillos es un factor de riesgo en un importante número de enfermedades. La mitad de todos los fumadores mueren prematuramente de enfermedades relacionadas con el tabaco (Peto, López, Borehan y Thun, 1994). Además, los estudios epidemiológicos han documentado una relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos y la cantidad de componentes fumados, ya sea fumando más cigarrillos, aprovechando más éstos o consumiendo marcas con un mayor contenido de esos elementos, y el desarrollo de distintos cánceres (pulmón, laringe y boca, principalmente), enfermedades cardiovasculares y cerebro-vasculares, enfermedades pulmonares, etc. (USDHHS, 1989). En tercer lugar, la nicotina es una potente droga para generar adicción (Sotolerman y Jarvis, 1995).

La prontitud con que se instaura en el repertorio de un individuo es alarmante. Se ha encontrado que, incluso entre fumadores de 14 y 15 años de edad, aproximadamente la mitad creía que les resultaría difícil dejar de fumar durante una semana (Goddard, 1990). Esto nos lleva a afirmar que posiblemente en aquellos jóvenes fumadores que hemos incluido en esta muestra ya tengamos que hablar de un adicción importante. De hecho, el 31,5% ya presenta una dependencia media y el 2,7% son fumadores altamente dependientes según el *Índice de Dureza* de Heatherton y cols.

Lo más preocupante de esta situación es que cuanto mayor sea la dependencia más difícil resulta dejar de fumar, ya sea por uno mismo o con un programa formal para dejar de fumar (Glasgow y Lichtenstein, 1987). Y en cuarto lugar, la evidencia sugiere que el nivel de dependencia de la nicotina se asocia con la tasa y el patrón de

recaída. Como ya hemos comentado, los cigarrillos están entre los productos más adictivos conocidos y la inmensa mayoría de la gente que deja de fumar recae a los pocos días (Henningfield, Cohen y Slade, 1991). En Estados Unidos, menos del 10% de aproximadamente 20 millones de personas que dejan de fumar durante un día permanecen abstinentes un año más tarde (Fiore, 1992). De este modo, cada año solamente del 2 al 3% de los fumadores llegan a ser no fumadores (Fiore, 1992).

Por otro lado, los hallazgos de la investigación de la cesación tabáquica indican que los fumadores que informan sobre mayores niveles de consumición de cigarrillos o experimentan una más intensa necesidad consiguiente a dejar el tabaco o que tienen puntuaciones elevadas en el *Test de Fagerström* de dependencia de la nicotina, son especialmente propensos a recaer después de un breve período de abstinencia (Killen y Fortmann, 1994).

De hecho, se sabe que la mayoría de la gente que deja de fumar recae en la primera semana de haber dejado el tabaco, cuando los síntomas de abstinencia alcanzan su pico máximo (Hughes y cols., 1990), pues después de dicho período la correlación entre los síntomas de abstinencia y la recaída es poco importante (Hughes, 1993). Sin embargo, algunos autores han encontrado una asociación significativa entre dependencia de la nicotina y períodos mayores de tiempo (Killen, Fortmann, Kraemer, Varady, Davis y Newman, 1996).

Para finalizar, creemos que es importante ayudar a los jóvenes a que abandonen el consumo de cigarrillos lo antes posible, pues de los fumadores que intenta dejarlo por sí mismos pocos son los que lo consiguen (Hughes, 1993). Si no optamos por esta vía estamos facilitando que se cronifique una adicción poderosa, que, como hemos podido observar en esta muestra, ya alcanza niveles importantes. Cada vez se hace más apremiante la necesidad de ofertar a los jóvenes fumadores un amplio abanico de

alternativas que les puedan ser útiles para eliminar cuanto antes un hábito tan nocivo como el tabaquismo.

Bibliografía

- American Psychiatric Association** (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3ª ed.). Washington, DC: APA (Trad. cast.: Barcelona, Toray, 1984).
- American Psychiatric Association** (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Becoña, E.** (1994). Tratamiento del tabaquismo. En J.L. Graña (Ed.), *Conductas adictivas* (págs. 455-493). Madrid: Debate.
- Becoña, E.** (1995). *Evaluación de la eficacia de las acciones emprendidas por la Consellería de Sanidade e Serviciós Sociais en el Día Mundial sin Tabaco (31 de mayo) del año 1995*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade e Serviciós Sociais.
- Becoña, E.; Gómez-Durán, B.; Álvarez-Soto, E.; García, M.P.** (1992). Scores of spanish smokers on Fagerström's Tolerance Questionnaire. *Psychological Reports*, 71: 1227-1233.
- Coombs, R.B.; Kozlowski, L.T.; Ferrence, R.G.** (1989). The future of tobacco use and smoking research. En T. Ney y A. Gale (Eds.), *Smoking and human behavior* (pp. 337-348). Nueva York: Wiley.
- EDIS** (1996). *O consumo de drogas en Galicia III*. Santiago de Compostela: Plan Autonómico sobre Drogodependencias.
- Fagerström, K.O.** (1978). Measuring degree of physical dependence on tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*, 3, 235-241.
- Fiore, M.C.** (1992). Trends in cigarette smoking in the United States: The epidemiology of tobacco use. *Medical Clinics of North America*, 76, 289-303.
- Froján, M.X.; Santacreu, J.** (1992). Uso de tabaco y otros hábitos de vida en estudiantes de la Universidad Autónoma de Madrid. *Adicciones*, 4, 93-109.
- Glasgow, R.E.; Lichtenstein, E.** (1987). Long-term effects of behavioral smoking cessation interventions. *Behavior Therapy*, 18, 297-324.
- Goddard, E.** (1990). *Why children start smoking*. Londres: HMSO
- Hall, S.M.; Herning, R.I.; Jones, R.T.; Benowitz, N.L.; Jacob, P.** (1984). Blood cotinine levels as indicators of smoking treatment outcome. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35, 810-814.
- Heatherton, T.F.; Kozlowski, L.T.; Frecker, R.C.; Rickert, W.S.; Robinson, J.** (1989). Using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes per day to measure heaviness of smoking. *British Journal of Addiction*, 84, 791-800.
- Heatherton, T.F.; Kozlowski, L.T.; Frecker, R.C.; Fagerström, K.O.** (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86, 1119-1127.
- Henningfield, J.E.; Cohen, C.; Slade, J.D.** (1991). Is nicotine more addictive than cocaine? *British Journal of Addiction*, 86, 565-569.
- Henningfield, J.E.; Schuh L.M.; Jarvik, M.E.** (1995). Pathophysiology of tobacco dependence. En F.E. Bloom y D.J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press.
- Hughes, J.R.** (1993). Pharmacotherapy for smoking cessation: Unvalidated assumptions, anomalies, and suggestions for future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 751-760.
- Hughes, J.R.** (1996). The future of smoking cessation therapy in the United States. *Addiction*, 91, 1797-1802.
- Hughes, J.R.; Glaser, M.** (1993). Transdermal nicotine for smoking cessation. *Health Values*, 17, 24-31.
- Hughes, J.R.; Higgins, S.T.; Hatsukami, D.** (1990). Effects of abstinence from tobacco. En: L.T. Kozlowski, H.M. Annis, H.D., Cappell y cols. (Eds.), *Research advances in alcohol and drug problems* (317-398). Nueva York: Plenum Press.
- Killen, J.D.; Fortmann, S.P.** (1994). Role

of nicotine dependence in smoking relapse: Results from a prospective study using population-based recruitment methodology. *International Journal of Behavioral Medicine*, 1, 320-334.

Killen, J.D.; Fortmann, S.P.; Kraemer, H.C.; Varady, A.N.; Davis, L.; Newman, B. (1996). Interactive effects of depression symptoms, nicotine dependence, and weight change on late smoking relapse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 1060-1067.

Ministerio de Sanidad y Consumo (1992). *Estudio de los estilos de vida de la población adulta española*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública.

Ockene, J.K.; Hymowitz, N.; Sexton, M.; Broste, S.K. (1982). Comparison of patterns of smoking behavior change among smokers in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Preventive Medicine*, 11, 621-638.

Organización Mundial de la Salud (1992). *Trastornos mentales y de comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (CIE-10)*. Ginebra: OMS.

Peto, R.; López, A.D.; Boreham, J.; Thun, M.; Heath C. (1994). *Mortality from smoking in developed countries 1950-2000*. Oxford, RU: Oxford University Press.

Pierce, J.P.; Fiore, M.C.; Novotniy, T.E.; Hatziandreu, E.J.; Davis, R.M. (1989). Trends in cigarette smoking in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 261, 61-65.

Stolerman, I.P.; Jarvis, M.J. (1995). The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*, 117, 2-10.

USDHHS (1988). *The health consequences of smoking: Nicotine addiction. A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

USDHHS (1989). *The health consequences of smoking. 25 years of progress. A report of the Surgeon General*. Rockville, Maryland; U.S. Department of Health and Human Services.

USDHHS (1994). *Preventing tobacco use*

among young people. A report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Vázquez, F.L.; Becoña, E. (1996). Los programas conductuales para dejar de fumar. Eficacia a los 2-6 años de seguimiento. *Adicciones*, 8, 369-392.