

Fumar en las psicosis afectivas: revisión sobre el consumo de nicotina en el trastorno bipolar y esquizoafectivo

Smoking in affective psychosis: review about nicotine use in bipolar and schizoaffective disorders

CRISTINA LÓPEZ-ORTIZ^{*}, ^{**}; CARLOS RONCERO[†], ^{***}, ^{****};
LAIA MIQUEL[†], ^{***}; MIGUEL CASAS[†], ^{****}.

^{*} Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

^{**} Servicio de Psiquiatría del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Barcelona)

^{***} CAS Vall d'Hebron-ASPB

^{****} Universidad Autónoma de Barcelona.

Enviar correspondencia a:

Cristina López Ortiz. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Servicio de Psiquiatría, Escuela de enfermería 5ª planta.

Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: c.lopez@pssjd.org o croncero@vhebron.net

*recibido: Marzo 2010
aceptado: Octubre 2010*

RESUMEN

Las psicosis afectivas incluyen aquellos trastornos con síntomas psicóticos y afectivos descritos en el DSM-IV-TR. En ellas, la prevalencia de la dependencia de nicotina es muy elevada. El objetivo es revisar la relación entre el consumo de nicotina y las psicosis afectivas a nivel epidemiológico, clínico, pronóstico, y de tratamiento. Se revisan los artículos publicados en la base PubMed que incluyen las palabras fumar, tabaco, nicotina y trastorno esquizoafectivo o bipolar.

La comorbilidad del trastorno bipolar y el trastorno esquizoafectivo con el consumo de nicotina es de 66-82,5% y del 67% respectivamente. Tras esta revisión se puede concluir que el hábito tabáquico determina un peor pronóstico y mayor gravedad clínica del trastorno bipolar y esquizoafectivo. El consumo de otras sustancias, el diagnóstico, el consumo de cafeína y la gravedad clínica son factores de riesgo para el consumo de nicotina. El tratamiento más efectivo es el farmacológico en combinación con el psicológico. Los medicamentos de primera línea para la desintoxicación y deshabitación tabáquica son la terapia sustitutiva (parches transdérmicos, aerosoles, tabletas sublinguales, comprimidos para chupar o chicles de nicotina), la vareniclina y el bupropion. El tratamiento indicado para los síntomas psicóticos son los antipsicóticos atípicos por su mejor perfil de tolerabilidad y mejores resultados para el abandono del hábito tabáquico.

Palabras clave: patología dual, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, nicotina, fumar, tabaco.

ABSTRACT

Affective psychoses include those disorders with psychotic and affective symptoms described in the DSM-IV-TR. In these pathologies, the prevalence of nicotine dependence is very high. The objective here is to carry out a review of the relation between nicotine use and psychiatric disorders considered as affective psychoses at the epidemiological, clinical, prognostic and treatment levels. We review studies published in the PubMed database that include the keywords smoking, tobacco, nicotine and schizoaffective or bipolar disorder. Comorbidity of bipolar and schizoaffective disorder with nicotine consumption is 66-82.5 % and 67%, respectively. On the basis of this review it can be concluded that smoking results in poorer prognosis and greater clinical seriousness of bipolar and schizoaffective disorders. Use of other substances, psychiatric diagnosis, clinical seriousness and caffeine consumption are risk factors for nicotine use. The most effective treatment approach is pharmacological treatment in combination with psychological interventions. The first-line medication for tobacco detoxification and dishabituation are substitution therapy (transdermal patches, sprays, sublingual tablets, sucking pills or nicotine chewing gums), varenicline and bupropion. The medically indicated treatment for psychotic symptoms is atypical antipsychotics, due to their better tolerability profile and better results in smoking cessation.

Keywords: dual diagnosis, schizoaffective disorder, bipolar disorder, nicotine, smoking, tobacco.

INTRODUCCIÓN

Las psicosis afectivas se incluyen dentro del trastorno mental severo y engloban aquellos trastornos del DSM-IV-TR¹ con síntomas afectivos y psicóticos. Sus principales exponentes son el trastorno bipolar (TB) y el trastorno esquizoafectivo (TEA). No obstante, existen cuadros de este espectro más difíciles y/o menos frecuentes de diagnosticar como: la ciclotimia, el temperamento hipertímico y los períodos de manía de duración inferior a 4 días. En conjunto, su prevalencia alcanza cifras de hasta un 8% en la población^{2,3}.

Estas patologías presentan frecuentemente comorbilidad con un trastorno por uso de sustancias (TUS), lo que empeora su curso clínico, evolución y pronóstico a largo plazo^{4,5,6}. Además, la concurrencia de ambos trastornos puede provocar confusión entre la clínica primaria y la transitoria asociada al consumo puntual o a la abstinencia de sustancias, entre ellas, la nicotina.

Los pacientes con enfermedad mental tienen el doble de probabilidad de fumar que los pacientes no psiquiátricos⁷, entre un 50-80%^{8,9,10} en comparación con el 24% de la población general¹¹. Los pacientes con trastornos del espectro de la psicosis presentan una mayor prevalencia en comparación con otras poblaciones psiquiátricas^{12,13}. Por todo esto, la presencia del hábito tabáquico comporta mayor severidad clínica y mayor distrés en pacientes con trastornos mentales^{14,15}, lo que genera mayores costes públicos sanitarios asociados al consumo de nicotina¹⁶. Además, el abandono de este consumo es más difícil en éstos que en la población general¹⁷ debido a la dificultad para seguir los programas de cesación tabáquica por sus síntomas y déficits cognitivos o sociales¹⁷.

MÉTODO

Este trabajo revisa la comorbilidad de la dependencia de nicotina en los pacientes con psicosis afectivas, a partir de una búsqueda sistemática en PubMed de los artículos, hasta febrero de 2010, que contengan como palabras clave: patología dual, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, nicotina, fumar y tabaco. También se realizó una búsqueda específica centrada en el tratamiento y según patología: "bipolar disorder/schizoaffective disorder and bupropion/varinicline/antidepressant/antipsychotic /olanzapine/risperidone/aripiprazole/quetiapine/haloperidol/clozapine/patch/spray/gum". No se utilizó como criterio de selección el rango de edad, la raza o el género. Tampoco se excluyeron artículos en base a la presencia o ausencia de grupo control de la muestra a estudio o de la fecha de publicación.

De los artículos encontrados, se descartaron aquellos que no trataban temas relacionados con la epidemiología, clínica, factores de riesgo, pronóstico y tratamiento específicos de la citada comorbilidad o bien que no se centraban en población humana. Por último se añadieron guías clínicas con información considerada de interés por su actualidad o recomendada por los revisores.

EPIDEMIOLOGÍA

Trastorno bipolar dual

El TB presenta una prevalencia en la población general entre el 1,3% y el 1,7%^{18,19}. Es el trastorno del eje I con mayor riesgo asociado a la co-ocurrencia de un TUS, siendo del 40% en la adolescencia y del 60% en la edad adulta^{18,20}. Las sustancias que se asocian con una mayor comorbilidad en el TB son la nicotina y el alcohol⁵. La prevalencia del consumo de nicotina en el TB es del 66%²¹, siendo mayor que la que ocurre en depresión mayor (59%)²¹, y llegando a duplicar las cifras de adultos sin enfermedad mental (39,1%)⁷. En el estudio "Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder" (STEPBD) se detecta que un tercio son fumadores diarios²². Además, fuman mayor cantidad de cigarrillos que los fumadores sin patología mental²³.

Los adolescentes con TB presentan mayores prevalencias de consumo nicotínico (25%) que la población general adolescente (12%)^{24, 25} y un inicio más temprano²³. El 11% fuman diariamente y el 14% de forma ocasional²⁵.

Respecto al género, el uso de tabaco en pacientes bipolares es mayor en varones, aunque la prevalencia de dependencia nicotínica es similar en ambos sexos²⁶.

Trastorno esquizoafectivo dual

La prevalencia del TEA se estima en un 1,1 por 1.000 de la población general, con una mayor proporción en mujeres²⁷. Se ha descrito una prevalencia a lo largo de la vida del 0,5-0,8%²⁸. Existen escasos datos acerca de las cifras específicas de comorbilidad de la adicción al tabaco con el TEA. La mayoría de las muestras estudiadas incluyen tanto a esquizofrénicos como a pacientes con TEA, sin hacer diferencias entre ambos, siendo normalmente mayor el número de individuos con esquizofrenia del total de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que es difícil extrapolar los datos obtenidos para el TEA. Esta precariedad en la investigación de esta patología podría ser debido a que sólo el 36% de los pacientes mantienen este diagnóstico a medio plazo, lo que constituye un pequeño porcentaje respecto a otras patologías: esquizofrenia (92%), TB (83%), depresión mayor (74%), psicosis no especificada (44%) y trastorno psicótico breve (27%)²⁹.

Al margen de estas disquisiciones conceptuales, los estudios centrados en pacientes con enfermedades dentro del espectro psicótico informan de una alta comorbilidad con TUS en general^{3,18}. Los pacientes con TEA fuman casi tres veces más que la población general⁷, en torno a un 67%, y son los que presentan un mayor consumo de cigarrillos en comparación con otras poblaciones psiquiátricas¹².

Factores de riesgo para el consumo de tabaco en pacientes con psicosis afectivas

Existen cuatro factores de riesgo principales a considerar ante la aparición de esta comorbilidad. El primero es la presencia de un TUS, considerado como un fuerte predictor

de dependencia tabáquica en población psiquiátrica^{12,17,30}. Sin embargo, esto también podría considerarse un factor de confusión ya que los pacientes con enfermedad mental, en general, presentan con mayor frecuencia un TUS comórbido³¹.

En segundo lugar, el tipo de diagnóstico psiquiátrico y la severidad clínica también son factores de riesgo independientes para el hábito tabáquico en algunos estudios^{12,32}, aunque no todos concuerdan³³. Además, la generalización de resultados es limitada debido a la exclusión de pacientes con diagnóstico de trastornos del espectro psicótico en la selección de muestras. A pesar de estas dificultades, un estudio observacional con una gran muestra heterogénea de población mental describió que los pacientes con TEA presentaban la mayor prevalencia de consumo total y de consumo severo. También fueron elevados los porcentajes en pacientes con TB y esquizofrenia, aproximándose al TEA. Esto apoya la hipótesis de que los trastornos del espectro psicótico presentan un porcentaje de consumo tabáquico mayor que otros subgrupos de pacientes psiquiátricos¹².

Por último, el consumo elevado de cafeína también se ha relacionado como un factor de riesgo independiente¹².

EFFECTOS DE LA NICOTINA EN POBLACIÓN CON PSICOSIS AFECTIVAS

En pacientes con trastornos psicóticos, se ha sugerido que la nicotina es efectiva para aliviar la sintomatología negativa como la inhibición³⁴, las funciones cognitivas^{35,36} y los efectos secundarios de los neurolépticos^{35,36}. No así otros síntomas como la anhedonia física u otros valores de la PANSS (Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia)³⁴. Estos efectos positivos podrían deberse a una estimulación cortical sin alteraciones de la actividad subcortical³⁶. Además, los niveles nicotínicos elevados pueden ayudar a la activación de los receptores nicotínicos alfa-7, reducidos en número y funcionalidad en la esqui-

zofrenia^{37,38}, y mejorar el déficit de inhibición de estímulos auditivos, característico de estos pacientes^{39,40}.

La aparición de estos efectos beneficiosos clínicos apoyarían la hipótesis del consumo tabáquico como automedicación. Más aún, dos de las principales razones subjetivas de estos pacientes para fumar son la ansiolisis y la sensación de estimulación⁴¹.

En pacientes con esquizofrenia y TEA se ha relacionado la dependencia de nicotina con una mayor tasa de tentativas autolíticas⁴² y con el consumo concomitante de alcohol y cannabis⁴¹.

En adultos con TB, fumar se ha asociado con un aumento de la gravedad del TB consistente en mayor sintomatología psicótica^{22,43}, más ideación y tentativas suicidas en el presente y a largo plazo, mayor impulsividad^{44,45}, y mayor presencia de TUS comórbido²³. Este consumo también aumenta el riesgo de muerte accidental en mayor medida que en los pacientes sin el diagnóstico de TB. El exceso de mortalidad, asociada al TB y el consumo de nicotina, se debe en gran parte a enfermedad cardiovascular⁴⁶, especialmente en mujeres⁴⁷.

La dependencia de nicotina es un fuerte predictor de abandono de tratamiento en pacientes dependientes de sustancias⁴⁸ y en especial en la población bipolar dual⁴⁴. En general, los pacientes bipolares están menos predispuestos que los esquizoafectivos a iniciar o continuar un tratamiento para el TUS⁴⁹.

En adolescentes bipolares, la exposición de cigarrillos puede provocar alteraciones aterogénicas⁵⁰, aunque sea baja y de corta duración. Esta población adolescente, tanto los fumadores diarios como los ocasionales, ostentan una prevalencia a lo largo de la vida significativamente mayor de tentativas autolíticas, abuso físico, trastorno de la conducta y TUS, en comparación con los no-fumadores. La intensidad del consumo también se correlaciona positivamente con los intentos de suicidio y la prevalencia de TUS, así como mayor gravedad en los síntomas depresivos respecto a los adolescentes bipolares sin este consumo²⁵.

Tabla 1: Efectos de la nicotina en pacientes con psicosis afectivas

EFFECTOS POSITIVOS	EFFECTOS NEGATIVOS
Disminuye la sintomatología negativa (inhibición)	Factor predictor del abandono del tratamiento en población bipolar dual
Mejora las funciones cognitivas	Mayor frecuencia de enfermedad médica concomitante
Produce activación	Mayor presencia de TUS comórbido
Disminuye algunos efectos secundarios de los antipsicóticos	Mayor sintomatología psicótica
Normaliza alteraciones neurofisiológicas	Mayor frecuencia de tentativas autolíticas

En la tabla 1 se resumen los efectos negativos y positivos del consumo de nicotina en los pacientes con psicosis afectivas.

ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO

Las expectativas respecto al hábito tabáquico, en fumadores adultos sin enfermedad mental, están casi siempre relacionadas con la intención de abandonar el consumo. En cambio, los pacientes bipolares y esquizoafectivos fumadores desean, principalmente, la reducción de sus efectos negativos, en particular, sus efectos sobre la interacción social y la salud. De estos, los pacientes con TEA son los que demuestran mayor preocupación por las expectativas sociales y por los efectos físicos negativos inmediatos del tabaco⁵¹.

El abandono del hábito tabáquico es más difícil en pacientes con trastornos psiquiátricos que en la población general^{17,52,53}, en especial los fumadores graves⁵⁴, con un consumo de más de 20 cigarrillos/día, así como los que tienen abuso o dependencia de alcohol comórbido⁵⁵. Esta dificultad podría estar relacionada con el craving provocado por la exposición a estímulos relacionados con el tabaco, que pueden desencadenar una recaída. En pacientes con esquizofrenia, cuyo sistema dopaminérgico mesolímbico se encuentra alterado, se ha especulado con la posible alteración del deseo de consumo de sustancias y los mecanismos de refuerzo, mediados por la dopamina⁵⁶.

Las cifras de abandono del consumo en adultos bipolares (16,6%) es mucho menor que los que presentan depresión mayor (38,1%) o que los adultos sin enfermedad mental (42,5%)⁶. En pacientes con TEA, las tasas de abandono son similares^{7,55}, situándose alrededor de un 10-15%^{57,58}.

TRATAMIENTO DE LOS FUMADORES CON PSICOSIS AFECTIVAS

Existe escasa investigación sobre el tratamiento específico para los pacientes con psicosis afectivas duales: TB⁵⁹ y TEA¹. La mayoría de los estudios que se han realizado tienen diseños abiertos, lo que supone que los resultados obtenidos no son definitivos⁶⁰. Sin embargo, la alta prevalencia del hábito tabáquico en la población clínica mental y sus consecuencias negativas invitan a promover estrategias terapéuticas para conseguir su abstinencia. Además, si se interviene, estos esfuerzos resultan eficientes puesto que las tasas de abandono tabáquico post-tratamiento en pacientes psiquiátricos son similares a otras poblaciones no psiquiátricas¹³.

La mejor opción, en este grupo de pacientes, es la combinación de terapia conductual y farmacoterapia⁶¹. Estos recursos presentan mayor eficacia si se realizan desde un abordaje multidisciplinar: psicólogo, médico y trabajador social⁶².

Farmacoterapia

Los tratamientos farmacológicos de primera línea para la desintoxicación y deshabituación tabáquica son los sustituti-

vos de nicotina⁶³, especialmente en pacientes con dependencia grave; la vareniclina⁶³ y el bupropion⁶³.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

El TSN consiste en administrar nicotina en cantidad suficiente para evitar el síndrome de abstinencia pero no suficiente para generar dependencia, por una vía distinta a la habitualmente utilizada en el consumo de cigarrillos⁶⁴. Se recomienda el uso de TSN en los fumadores que superen los 10 cigarrillos/día, siempre que no existan patologías médicas que lo contraindiquen⁶⁵. Existen 6 tipos de sustitutivos que han demostrado ser efectivos en la cesación del hábito tabáquico⁶⁶: chicle de nicotina, parche de nicotina, aerosol nasal, comprimidos de nicotina para chupar, inhalador bucal y tabletas sublinguales. Todos ellos están actualmente en el mercado español con excepción del inhalador bucal⁶⁷. El paciente debe dejar de fumar antes de la utilización de los TSN⁶⁸.

La eficacia de los TSN en población general, entre el 13-24%, dobla la eficacia del placebo en la cesación del hábito tabáquico⁶⁹, aunque las tasas de recaídas tras el primer año son del 80%⁷⁰. La eficacia general es similar, si se comparan los diferentes sustitutivos⁷¹.

En pacientes con TEA, la eficacia de los parches de nicotina transdérmicos varía según el tratamiento antipsicótico concomitante⁷². La combinación de los parches con antipsicóticos atípicos, en detrimento de los típicos, consigue tasas de abandono tabáquico similares a las de la población general que utiliza parches⁷². Este mayor efecto de los antipsicóticos atípicos puede ser en parte explicado por la menor frecuencia de acatisia⁷³. Los más efectivos son la risperidona y la olanzapina, aunque estos datos se basan en observaciones limitadas⁷². Desafortunadamente, estos efectos no persisten en el tiempo tras la discontinuación de los parches, aunque sí se mantiene la superioridad de los atípicos frente a los típicos⁷².

Las ventajas del parche nicotínico, en pacientes con trastorno del espectro psicótico, es el alivio del síndrome de abstinencia tras el abandono del tabaco fumado, sin que esto produzca una descompensación psicopatológica^{74,75}. Sin embargo, su efecto en el control del craving no es inmediato, puesto que el parche transdérmico tiene una absorción lenta alcanzando gradualmente un nivel de nicotina meseta en 6 horas, por lo que es eficaz en el craving sostenido, pero no en el inducido por estímulos puntuales condicionados al tabaco⁷⁶.

El aerosol nasal de nicotina también se ha probado en pacientes con esquizofrenia y TEA⁷⁶. El spray se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal y produce efectos fisiológicos que se asemejan más al fumar⁷⁷. Produce un pico plasmático de nicotina a los 5 minutos de la toma⁷⁸, lo que se asocia con menor craving que el parche de nicotina de lenta liberación⁷⁹, especialmente el condicionado a estímulos⁷⁶.

Al margen de los TSN ampliamente probados, algún caso aislado⁸⁰ y un estudio piloto⁸¹ indican que el tabaco de mascar puede ser una alternativa deseable en pacientes con TEA

que han fracasado en conseguir la abstinencia con las técnicas tradicionales^{80,81}. Éste es menos perjudicial que el fumar⁷⁹.

No existen datos en la literatura científica acerca de la eficacia de los TSN en pacientes fumadores con TB.

Vareniclina

La vareniclina es un fármaco agonista-antagonista parcial nicotínico, que ha demostrado ser efectivo como tratamiento anti-tabáquico en fumadores sin enfermedad mental⁸². Es importante el estudio específico en poblaciones psiquiátricas, ya que se han descrito algunos casos aislados de depresión, ideación suicida, activación de sintomatología psicótica o maníaca^{39,83,84} o trastornos del sueño⁸². No obstante, los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia y TEA no han documentado alteraciones psicopatológicas en relación con este fármaco⁸⁵. Además se han descrito resultados positivos, en especial consiguiendo reducciones del consumo⁸⁵ en estos pacientes. En cuanto a la población con TB, los datos son escasos. Se han publicado casos aislados en la literatura que describen un aumento de sintomatología psicótica⁸⁶ o maníaca^{83,87} al dejar de fumar.

Por otra parte, esta molécula podría tener efectos pro-cognitivos, que podrían estar relacionados con las propiedades agonistas sobre los receptores alfa-7 nicotínicos cerebrales⁸⁸. Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits en número o funcionalidad de estos receptores nicotínicos³⁸, con las consiguientes repercusiones cognitivas que eso puede generar, y que en parte, la nicotina puede aliviar⁴¹. De aquí los posibles efectos positivos de la vareniclina en la abstinencia tabáquica y en la mejoría cognitiva de estos pacientes con trastornos del espectro psicótico⁸⁵.

Bupropion

El bupropion es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y dopamina, utilizado como fármaco efectivo en la reducción y abandono del hábito tabáquico⁸⁹ dado su capacidad en reducir la urgencia de fumar, el deseo de consumo y el síndrome de abstinencia⁶⁸. La duración del tratamiento oscila entre 8-12 semanas, aunque éste puede mantenerse por más tiempo, ya que se ha probado su utilidad en evitar recaídas y reducir la ganancia de peso asociada al cese del consumo de tabaco cuando su uso se prolonga durante 12 meses⁹⁰. Las tasas de abstinencia en la población general, tras el período inicial de tratamiento, se sitúan en torno al 30-40%. Al año de su finalización son de aproximadamente un 20%⁹¹.

En pacientes con TEA y esquizofrenia se ha probado con resultados positivos, con buena tolerancia, incluso con una reducción significativa de síntomas negativos característicos de la evolución de la enfermedad^{72,92,93}. No obstante, es necesaria la precaución dado que se han descrito algunos casos aislados de descompensación psicótica⁹⁴.

En el paciente con TB, este fármaco se ha utilizado con éxito en el tratamiento de las fases depresivas de la enfermedad y se considera de primera línea⁹⁵, como los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), por la menor posibilidad de viraje a manía en comparación con los antidepresivos tricíclicos⁹⁶ o la venlafaxina⁹⁷. También es útil en el tratamiento de un TDAH (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad) comórbido⁹⁸. Su tolerabilidad es buena y no se han hallado mayores tasas de manía inducida que otros antidepresivos tipo ISRS⁹⁹, aunque como en el resto, este riesgo no es despreciable¹⁰⁰. Las tasas de viraje se aproximan al 6,1% en ensayos terapéuticos agudos y al 12,5% en tratamientos de mantenimiento de un año⁹⁷, por lo que se recomienda cautela¹⁰¹. Por otra parte, la eficacia de este fármaco como tratamiento antitabáquico es independiente de su acción anti-depresiva¹⁰².

Psicoterapia

Existen diferentes técnicas de tratamiento psicológico para el abandono tabáquico en fumadores de la población general¹⁰³ (tabla 2). No obstante, se han elaborado pocos programas para el abandono tabáquico dirigidos específicamente a pacientes psiquiátricos, y en particular a pacientes con trastornos del espectro psicótico. Algunos de estos programas específicos^{74,104} realizan modificaciones de los programas habituales para fumadores, con un mayor énfasis en la psicoeducación, el refuerzo positivo y la reducción de la ansiedad¹⁰⁵. Este programa modificado consigue cifras de abstinencia de entorno al 42%¹⁰⁴ aunque se mantienen sin recaer un 12% a los 6 meses. Otras intervenciones conductuales, como el manejo de contingencias, también pueden mejorar el cese tabáquico en estos pacientes¹⁰⁶. Sin embargo, no se han hallado diferencias significativas entre estas intervenciones psicoterapéuticas específicas para esquizofrénicos, que para otras poblaciones fumadoras^{72,92}. Por otra parte, en estos sujetos se ha demostrado eficaz el consejo antitabáquico por el médico referente, para mejorar el estadio en la rueda del cambio respecto al abandono tabáquico. Su empleo sistemático por parte de los psiquiatras puede prevenir o disminuir la intensidad de esta dependencia¹⁰⁷. Un consejo mínimo estructurado, en enfermos mentales, promueve un 5-10% de las abstinencias al año, constituyendo la actividad preventiva que mayor coste/beneficio representa, incluso en pacientes con baja motivación al cambio^{107,108}.

Aspectos diferenciales del tratamiento en fumadores con psicosis afectivas

Los pacientes con psicosis afectivas presentan generalmente tratamientos farmacológicos de larga duración con antidepresivos, antipsicóticos o estabilizadores del humor. Por tanto, es necesario tener en cuenta las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre éstos y el tabaco²⁶.

Tabla 2: Tratamiento psicológico para el abandono tabáquico en población general¹⁰³.

TIPOS DE TRATAMIENTO PSICOLÓGICO		TÉCNICAS
Procedimientos aversivos		Fumar rápido Saciación Retener el humo
Reducción gradual de ingestión de nicotina y alquitrán		
Exposición a indicios, extinción y control de estímulos		
Estrategias de afrontamiento		Entrenamiento en solución de problemas
Programas multicomponentes (3 Fases)	Preparación	Motivación Autoobservación Aprendizaje de automanejo y autocontrol
	Abandono	Estrategias aversivas y no aversivas Estrategias farmacológicas
	Mantenimiento	Seguimiento Estrategias de afrontamiento Apoyo social
Estrategias de prevención de recaída (Intervenciones)	Generales	Entrenamiento en destrezas Procedimientos de cogniciones alternativas Estrategias de intervención en el estilo de vida
	Específicas	Autorregistro Observación directa Escala de autoeficiencia Descripciones de recaídas pasadas Relajación y manejo del estrés Matriz de decisión
Manuales de autoayuda y de contacto mínimo		
Fumar controlado y la reducción de daños		

Antidepresivos

Los fármacos de esta familia, tanto los tricíclicos, los IMAO (Inhibidores de la monoaminoxidasa) o los ISRS, pueden disminuir el umbral convulsivo, lo que es importante tener en cuenta en el momento de proponer una desintoxicación y deshabituación tabáquica con fármacos como el bupropion¹⁰⁹.

Antipsicóticos

La interacción de tipo farmacodinámica del tabaco con fármacos antipsicóticos puede reducir los niveles de estos últimos²⁶. También existen interacciones de tipo farmacocinético ya que el tabaco induce el metabolismo de algunos antipsicóticos atípicos. Algunos de los productos del tabaco, en particular los hidrocarburos policíclicos aromáticos,

son inductores metabólicos del isoenzima 1A-2 del citocromo P450 (CYP1A2) y de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs). Este efecto aparece a las 2-4 semanas del inicio del consumo tras la síntesis de nuevos enzimas responsables del mecanismo de inducción. Así mismo, tardará en desaparecer algunas semanas tras el cese del consumo, hasta la destrucción de los enzimas. Los antipsicóticos atípicos más influidos por esta inducción metabólica son la clozapina y la olanzapina, ya que su metabolismo es, en gran parte, dependiente del CYP1A2 y UGTs. Los antipsicóticos atípicos metabolizados por otras enzimas hepáticas, no sufren alteraciones plasmáticas debidas al tabaco. En la tabla 3 se resumen las principales vías metabólicas de los antipsicóticos atípicos. Al presentar la clozapina un menor índice terapéutico, es necesaria mayor precaución en su dosificación, para evitar toxicidad. Se debe realizar el ajuste farmacológico al iniciar o cesar el consumo tabáquico, teniendo en cuenta la demora de 2-4 semanas. El factor corrector aproximado de la

Tabla 3: Metabolismo enzimático de los principales antipsicóticos atípicos¹¹⁰

ANTIPSIKÓTICOS	ENZIMAS INDUCTORAS
Clozapina	CYP1A2
Olanzapina	UGTs
Risperdal	CYP2D6
Aripiprazol	CYP3A
Ziprasidona	Aldehido oxidasa CYP3A
Quetiapina	CYP3A

clozapina en un fumador es de 1,5. Esto significa, que si un fumador que toma clozapina abandona el hábito tabáquico, el nivel plasmático de clozapina probablemente aumente en 1,5 de dos a cuatro semanas después¹¹⁰.

Hay que considerar el efecto contrario de la cafeína, inhibidor de estas enzimas. Esta sustancia se metaboliza mayoritariamente por el CYP2A y actúa por un mecanismo de competición, utilizando las reservas enzimáticas que hay disponibles^{110,111}.

Por otra parte, los fármacos antipsicóticos también producen un efecto sobre el consumo tabáquico. Los clásicos, como el haloperidol, pueden aumentar el consumo de tabaco¹¹² y en general, pueden ser contraproducentes en el tratamiento de pacientes con TUS. Su intenso antagonismo sobre el sistema de recompensa dopaminérgico produciría un importante craving en estos sujetos, afectos de una disfunción del sistema dopaminérgico como consecuencia del proceso de adicción¹¹³, así como mayor número de efectos extrapiramidales y disforia¹¹⁴. Por el contrario, los antipsicóticos atípicos presentan un efecto menor sobre el sistema dopaminérgico, actuando también a través de las vías serotoninérgica, histaminérgica y noradrenérgica, por lo que pueden constituir una ventaja en estos pacientes¹¹⁴⁻¹¹⁶. En la actualidad, estos constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento de los pacientes con TB o TEA frente a los antipsicóticos típicos, tanto si presentan o no un diagnóstico dual. Esto es debido a su eficacia tanto en el tratamiento de la psicopatología como en la reducción del consumo de sustancias^{57,61,114,117-122}.

La clozapina también es efectiva la reducción espontánea del hábito tabáquico en esquizofrénicos fumadores¹²²⁻¹²⁵, sobre todo en los que presentan mayor dependencia¹²³. Además presenta un efecto anti-impulsivo útil para disminuir las conductas violentas¹²⁶.

CONCLUSIONES

La dependencia de nicotina en pacientes con psicosis afectivas es elevada. Aunque existe poca literatura cientí-

fica específica, se puede afirmar que el consumo de tabaco tiene consecuencias en la sintomatología y el pronóstico de la enfermedad mental, aumentando el riesgo de TUS y los intentos autolíticos.

Los pacientes con psicosis afectivas que fuman presentan mayor prevalencia de consumo de otras drogas, respecto a otras poblaciones psiquiátricas, mayor severidad en el consumo, mayor dificultad para el abandono tabáquico, siendo un factor de riesgo para el abandono del tratamiento farmacológico.

El abandono del hábito tabáquico es más complicado en pacientes que presentan una enfermedad mental respecto a la población general y las motivaciones para ello son diferentes según el grupo poblacional.

Se debe manejar fármacos antipsicóticos asociados a eutimizantes y/o antidepresivos junto con tratamientos antibáquicos (sustitutivos de nicotina, vareniclina y bupropion), en función de la gravedad y las características del paciente.

Existen riesgos de descompensación afectiva, que son asumibles, en el tratamiento con vareniclina o bupropion. La eficacia del tratamiento farmacológico se ve influida por los tratamientos con antipsicóticos. Por otra parte, se debe valorar el efecto inductor metabólico del tabaco sobre olanzapina y clozapina, y ajustar las dosis en función de que el paciente abandone, o reinicie, el consumo de tabaco.

En cuanto a las intervenciones psicoterapéuticas, no se han detectado diferencias significativas entre las específicas para enfermos mentales y las que se aplican en población general fumadora.

Según las últimas recomendaciones de la guía norteamericana "Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update"¹²⁷ los pacientes psiquiátricos pueden beneficiarse de los mismos tratamientos para dejar de fumar que la población sin trastorno mental. La evidencia actual es insuficiente para determinar si los fumadores con trastornos psiquiátricos se beneficiarían más de programas de tratamiento dirigidos específicamente a ellos.

Se debe realizar una mayor investigación psicofarmacológica y psicoterapéutica para aclarar el tratamiento. Los algoritmos terapéuticos actuales deben ser considerados provisionales, ya que el conocimiento sobre la utilidad de psicofármacos y psicoterapias está sujeto a revisión.

Limitaciones

La limitación principal es la escasez de estudios con poblaciones clínicas puras con el diagnóstico específico de TEA. La mayoría de las muestras estudiadas incluyen tanto a esquizofrénicos como a pacientes con TEA, sin hacer diferencias entre ambos, siendo normalmente mayor el número de individuos con esquizofrenia del total de los pacientes incluidos en los estudios, por lo que es difícil extrapolar los datos obtenidos para el TEA. Aunque existen más trabajos

específicos con población bipolar, existen algunos campos, como el del tratamiento, que también han sido estudiados de forma insuficiente. Otro punto importante es la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Gran parte de la información ha sido obtenida a partir de diseños abiertos y esto limita la validez real de los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración en la elaboración del manuscrito a Francisco Eiroa-Orosa, (psicólogo) y a la Dra. Gideoni Fusté (psiquiatra del CAS Vall Hebron) del servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson, 2003.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46.
- Pedrejón C, Espiño I, Araúxo A. Diagnóstico diferencial y comorbilidad en los trastornos esquizoafectivos. En: Benabarre A. Trastornos esquizoafectivos. Barcelona: ESPAXS; 2007. p. 73-5.
- Markou A, Kosten TR, Koob, GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 135-74.
- Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1447-54.
- Casas M, Franco D, Goikolea JM, Jiménez-Arriero MA, Martínez-Raga J, Roncero C, et al. Trastorno bipolar asociado al uso de sustancias adictivas (patología dual). Revisión sistemática de la evidencia científica y consenso entre profesionales expertos. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36: 350-61.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-7.
- De Leon J, Abraham G, Nair C, Verghese C, McGrory A, McCann E. Nicotine addiction in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995a; 37: 640.
- De Leon J, Davdand M, Canuso C, White AO, Stanilla J, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995b; 152: 453-5.
- Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, Kessler R. Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 810-6.
- Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. *Psychol Addict Behav* 2003; 17: 259-65.
- Martínez Ortega JM, Gurpegui M, Díaz FJ, De León J. Tabaco y esquizofrenia. *Adicciones* 2004; 16 Supl 2: 177-90.
- Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Vulnerability to psychopathology in nicotine-dependent smokers: an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 941-6.
- Hall RG, Duhamel M, McClanahan R, Miles G, Nason C, Rosen S, et al. Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 468-71.
- Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP, Florio L, Hoff RA. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 716-21.
- Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 670-9.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996; 66: 17-31.
- DeBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 582-90.
- Díaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de León J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord* 2009; 11: 154-65.
- Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 321-8.
- Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 225-8.
- Wilens TE, Biederman J, Milberger S, Haehsy AL, Goldman S, Wozniak J, et al. Is bipolar disorder a risk for cigarette smoking in ADHD youth? *Am J Addict* 2000; 9: 187-95.
- Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, et al. Significance of cigarette smoking among youths with bipolar disorder. *Am J Addict* 2008; 17: 364-71.
- Gurrea A, Pinet MC. Tabaco y patología afectiva. *Adicciones* 2004; 16 Supl 2: 155-76.
- Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr Res* 2004; 67: 143-55.
- Azorin JM, Kaladjian A, Fakra E. Current issues on schizoaffective disorder. *Encephale* 2005; 31: 359-65.
- Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 593-600.

- Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 432-7.
- Kessler DA, Barnett PS, Witt A, Zeller MR, Mande JR, Schultz WB. The legal and scientific basis for FDA's assertion of jurisdiction over cigarettes and smokeless tobacco. *JAMA* 1997; 277: 405-9.
- Breslau N, Kilbey M, Andreski P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1069-74.
- Black DW, Zimmerman M, Coryell WH. Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 129-36.
- Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, et al. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. *Psychiatry Res* 2004; 128: 229-34.
- Levin ED, Wilson W, Rose J, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performances in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 429-36.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotina dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1490-501.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropharmacol* 2000; 23: 351-64.
- Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1856-61.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris J, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189-202.
- Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL, et al. Characteristics of smokers with a psychotic disorder and implications for smoking interventions. *Psychiatry Res* 2007; 150: 141-52.
- Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, Pioli R, Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res* 2003; 60: 47-55.
- Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 35-38.
- Graff FS, Griffin ML, Weiss RD. Predictors of dropout from group therapy among patients with bipolar and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 272-5.
- Ostacher MJ, Lebeau RT, Perlis RH, Nierenberg AA, Lund HG, Moshier SJ, et al. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11: 766-71.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 844-50.
- Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 239-42.
- Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1107-15.
- Kilbourne A, Salloum I, Dausey D, Cornelius J, Conigliaro J, Xu X, et al. Quality of care for substance use disorders in patients with serious mental illness. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30: 73-7.
- Dwyer JH, Rieger-Ndakorerwa GE, Semmer NK, Fuchs R, Lippert P. Low-level cigarette smoking and longitudinal change in serum cholesterol among adolescents. The Berlin-Bremen Study. *JAMA* 1988; 259: 2857-62.
- Tidey JW, Rohsenow DJ. Smoking expectancies and intention to quit in smokers with schizophrenia, schizoaffective disorder and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2009; 115: 310-6.
- Williams JM, Gandhi KK, Steinberg ML, Foulds J, Ziedonis DM, Benowitz NL. Higher nicotine and carbon monoxide levels in menthol cigarette smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 873-81.
- Williams JM, Foulds J. Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 222-7.
- Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health* 1996; 86: 214-20.
- Gershon Grand RB, Hwang S, Han J, George T, Brody AL. Short-term naturalistic treatment outcomes in cigarette smokers with substance abuse and/or mental illness. *Clin Psychiatry* 2007; 68: 892-8.
- Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 671-5.
- De Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 405-9.
- Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB, Swift RM. Cigarette smoking topography in smokers with schizophrenia and matched non-psychiatric controls. *Drug Alcohol Depend* 2005; 80: 259-65.
- Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2: 29.
- Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 756-60.
- Dudas MM, George TP. Non-nicotine pharmacotherapies for nicotine dependence. *Essent Psychopharmacol* 2005; 6: 158-72.
- Herrero García De Osma FJ, Moreno Arnedillo JJ. Tratamientos combinados del tabaquismo: psicológicos y farmacológicos. *Adicciones* 2004; 16 Supl 2: 287-320.
- Pereiro C, Becoña E, Córdoba R, Martínez J, Pinet C. Tabaquismo. Guías Clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia científica. Valencia: Socidrogalcohol; 2008.
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Manuales SEPAR, Tabaquismo. Volumen 1. Madrid: SEPAR, 1995.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.
- Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Database of abstracts of reviews of effectiveness. En: Cochrane Library, Issue 2. Oxford: update software, 1998.
- Pinet C. Tratamiento del tabaquismo. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M, editores. Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias. Barcelona: Ars Medica; 2003.

- Sáiz Martínez PA, García-Portilla González MP, Martínez Larrondo S, Bascarán Fernández MT, Paredes Ojanguren B, Bobes García J. Tratamiento farmacológico. *Psicofármacos. Adicciones* 2004; 16 Supl 2: 275-85.
- Haro G, Cervera G, Martínez-Raga J, Pérez-Gálvez B, Fernández-Garcés M, Sanjuan J. Pharmacological treatment of substance dependence from a neuroscientific perspective (II): alcohol, benzodiazepines and nicotine. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 284-98.
- Murray RP, Voelker HT, Rakos RF, Nides MA, McCutcheon VJ, Bjornson W. Intervention for relapse to smoking: the Lung Health Study restart programs. *Addict Behav* 1997; 22: 281-6.
- Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2033-8.
- George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1835-42.
- Gerlach J, Larsen EB. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 395: 113-7.
- Addington J, el Guebaly N, Campbell W, Hodgins DC, Addington D. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 974-6.
- Dalack GW, Becks L, Hill E, Pomerleau OF, Meador-Woodruff JH. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 195-202.
- Williams JM, Gandhi KK, Karavidas MK, Steinberg ML, Lu SE, Foulds J. Open-label study of craving in smokers with schizophrenia using nicotine nasal spray compared to nicotine patch. *J Dual Diagn* 2008; 4: 355-76.
- Benowitz NL, Zevin S, Jacob P 3rd. Sources of variability in nicotine and cotinine levels with use of nicotine nasal spray, transdermal nicotine, and cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 259-67.
- Sutherland G, Russell MAH, Stapleton J, Feyerabend C, Ferno O. Nasal nicotine spray: a rapid nicotine delivery system. *Psychopharmacology* 1992; 108: 512-8.
- Perkins KA, Jacobs L, Clark L, Conklin CA, Sayette M, Wilson A. Instructions about nicotine dose influence acute responses to nasal spray. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 1051-60.
- Tilashalski K, Rodu B, Cole P. A pilot study of smokeless tobacco in smoking cessation. *Am J Med* 1998; 104: 456-8.
- Bunch R, Thomas M, Bunch N. Smokeless tobacco for a nicotine-dependent schizoaffective patient. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1543-4.
- Gonzales D, Bennard S, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing C, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
- Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269-70.
- Morstad AE, Kutscher EC. Hypomania and agitation associated with varenicline use in bipolar II disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 288-9.
- Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, et al. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009; 110: 149-55.
- DiPaula BA, Thomas MD. Worsening psychosis induced by varenicline in a hospitalized psychiatric patient. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 852-7.
- Alhateem F, Black JE. Varenicline-induced mania in a bipolar patient. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 117-8.
- Mihakak K, Carroll F, Luetje C. Varenicline is a partial agonist at α 4 β 2 and a full agonist at α 7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 801-5.
- Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 457-66.
- Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-33.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
- Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Daigle A, Goff DC. Reduction in tobacco use in schizophrenia with bupropion SR and cognitive behavioral therapy. Abstract of the 6th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. Middleton, Wis, 2000.
- George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 53-61.
- Javelot H, Baratta A, Weiner L, Javelot T, Nonnenmacher C, Westphal JF, et al. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: a case of involuntary rechallenge. *Pharm World Sci* 2009; 31: 238-40.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225-55.
- Lee HJ, Rao JS, Chang L, Rapoport SI, Kim HW. Chronic imipramine but not bupropion increases arachidonic acid signaling in rat brain: is this related to 'switching' in bipolar disorder? *Mol Psychiatry*. 2008; doi:10.1038/mp.2008.117.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232-9.
- Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 9-16.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 427-30.
- Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the

- Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1472-9.
- Dervaux A, Laqueille X. Antidepressant Treatment and Smoking Cessation in Bipolar Disorder. *JAMA* 2009; 301: 2093.
- Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173-8.
- Becoña E. Tratamiento psicológico del tabaquismo. *Adicciones* 2004; 16 Supl 2: 237-63.
- Roncero C, López-Ortiz C, Barral C, Sáez-Francàs N, Rovira M, Casas M. Tratamiento concomitante de litio y metadona en un paciente bipolar: a propósito de un caso. *Adicciones* 2009; 21: 131-42.
- Chengappa K, Gershon L, Kupfer D. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2: 191-5.
- Szerman N, Basurte I, Vega P, Arias F, Poyo F, Mesias B, et al. Estudio epidemiológico para determinar la prevalencia, diagnóstico y actitud terapéutica de la patología dual en la Comunidad de Madrid. Disponible en <http://www.patologiadual.es/docs.htm> [última modificación en noviembre de 2008; consultado el 19 de enero de 2010].
- Dueñas Herrero RM, Aleu Bover M, González Tejón I, San Molina L, Salavert Jiménez J, Arranz B, et al. El papel del consejo antitabaco en el proceso de deshabituación en enfermos mentales. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32: 287-92.
- Torrecillas García M, Barrueco M, Maderuelo JA, Jiménez Ruiz C, Plaza Martín M, Hernández Mezquita M. El abordaje del tabaquismo en Atención primaria y especializada, una oportunidad real y una necesidad de salud pública. *Atención Primaria* 2002; 30: 197-206.
- Lorenzo P, Ladero JM. Dependencia tabáquica. Tabaco y nicotina. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoian I, eds. *Drogodependencias. Farmacología. Patología. Psicología. Legislación*. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2003.
- De Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 491-3.
- Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Diaz FJ, de Leon J. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30: 935-45.
- McEvoy J, Freudenreich O, Levin E, Rose J. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995a; 119: 124-6.
- Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry* 1999; 6: 287-96.
- Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F, et al. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 127-35.
- Westerink BH, Kawahara Y, De Boer P, Geels C, De Vries JB, Wikström HV, et al. Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *Eur J Pharmacol* 2001; 412: 127-38.
- Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 452-7.
- Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 94-8.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* 2001; 21: 217-21.
- Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-8.
- Sattar SP, Grant K, Bhatia S, Petty F. Potential use of olanzapine in treatment of substance dependence disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 413-5.
- Potvin S, Stip E, Roy J. The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 711.
- Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006; 32: 637-43.
- George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-6.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 125-9.
- Drake R, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 441-9.
- Lafayette JM, Frankle WG, Pollock A, Dyer K, Goff DC. Clinical characteristics, cognitive functioning, and criminal histories of outpatients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 1635-40.
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. p. 146.