

Tabaquismo y trastorno mental grave: conceptualización, abordaje teórico y estudios de intervención.

Smoking and severe mental disorders: conceptualization, theoretical approach and intervention studies.

Juan Manuel Sendra-Gutiérrez ^a, Bernardo Casanova Peña ^b, Martín L. Vargas Aragón ^c.

^aServicio de Psiquiatría. Centro de Salud Mental «Antonio Machado». Complejo Asistencial Hospital General de Segovia. Segovia. España. ^bServicio de Psiquiatría. Centro de Salud Mental «Antonio Machado». Complejo Asistencial Hospital General de Segovia. Segovia. España. ^cServicio de Psiquiatría. Centro de Salud Mental «Antonio Machado». Complejo Asistencial Hospital General de Segovia. Segovia. España.

Correspondencia: Juan Manuel Sendra Gutiérrez (juanmasendra@hotmail.com)

Recibido: 02/01/2012; aceptado: 04/05/2012

RESUMEN: El hábito tabáquico es un grave problema de salud en los pacientes con trastorno mental grave. Este trabajo realiza una revisión actualizada de sus bases neurofisiológicas y abordaje terapéutico. Existe una vinculación conocida entre neurotransmisión nicotínica y esquizofrenia sin una propuesta de modelo etiológico. El abordaje terapéutico del tabaquismo en enfermos psiquiátricos requiere formación específica y unidades de tabaquismo o servicios de salud mental preparados. La asociación con consumo de sustancias tóxicas, psicofármacos, comorbilidad psiquiátrica y falta de motivación profesional constituyen factores limitantes. La intervención breve aprovecha el contacto sanitario para explorar la presencia de tabaquismo y valorar la predisposición del paciente a dejar de fumar. El tratamiento utiliza terapia sustitutiva con nicotina, antidepresivos, agonistas del receptor nicotínico y/o intervenciones psicosociales. El tratamiento con bupropion es el más efectivo y seguro, mientras la terapia sustitutiva con nicotina y la vareniclina son también útiles. En la práctica clínica la utilización de farmacoterapia y psicoterapia puede ser la opción más razonable.
PALABRAS CLAVE: Tabaquismo, Dependencia nicotínica, Trastornos mentales, Esquizofrenia y trastornos con síntomas psicóticos.

ABSTRACT: Smoking is a serious health problem in patients with severe mental disorder. This paper is an updated review of its neurophysiological basis and therapeutic approach. There is a known link between nicotinic neurotransmission and schizophrenia without a proposed etiological model. The therapeutic approach of smoking in psychiatric patients requires specific training and smoking units or prepared mental health services. The association with substance abuse, psychiatric drugs, psychiatric comorbidity and lack of professional motivation are limiting factors. Brief intervention uses the health contact to explore smoking status and assess the preparation of the patient to stop smoking. Treatment uses nicotine replacement therapy, antidepressants, nicotine receptor agonist and/or psychosocial interventions. Treatment with bupropion is the most effective and safe, while nicotine replacement therapy and varenicline are also useful. In clinical practice the use of pharmacotherapy and psychotherapy may be the most reasonable option.
KEY WORDS: Smoking, Nicotine dependence, Mental disorders, Schizophrenia and disorders with psychotic features.

Introducción.

El hábito de fumar tabaco es un grave problema de salud que se asocia con importantes morbilidad y mortalidad en pacientes con patología psiquiátrica (1). Los fumadores con trastorno mental grave (TMG) presentan más frecuentemente una alta dependencia nicotínica, a la que tradicionalmente se ha prestado poca atención (2-3). El tratamiento se ve dificultado tanto por la escasa motivación que presentan los propios pacientes como por el poco interés que demuestra el personal clínico que les atiende en abordar y promover el abandono tabáquico (2,4).

Esta escasa atención se ha debido en gran medida a la persistencia de cinco mitos, que actualmente están sometidos a crítica (5): el consumo de tabaco es una forma de automedicación para los enfermos psiquiátricos, éstos no tienen interés en dejar de fumar, o bien son incapaces de dejar de fumar, dejar de fumar podría descompensar su trastorno psiquiátrico, y el tabaquismo es un problema de baja prioridad en el tratamiento psiquiátrico.

Hoy en día el tratamiento del tabaquismo se propone como un objetivo terapéutico importante en las personas fumadoras con enfermedades psiquiátricas (6-8), si bien en la esquizofrenia la efectividad de los diversos tratamientos ensayados sigue sin estar claramente confirmada. Una reciente revisión sistemática (9) concluye que en el TMG (depresión mayor, esquizofrenia y otras psicosis) sigue siendo confuso el beneficio de los tratamientos de deshabituación tabáquica, con una proporción de sujetos abstinentes de tabaco a los seis meses de tratamiento inferior al 20%. Bien es cierto que esta resistencia a la deshabituación tabáquica en las personas esquizofrénicas fumadoras podría deberse a su alto consumo de cigarrillos, ya que en cualquier población de fumadores la intensidad del consumo se asocia con unos peores resultados terapéuticos (10).

Las bases neurofisiológicas de la relación entre tabaco, esquizofrenia y otros trastornos mentales.

La mayor prevalencia y mayor intensidad del tabaquismo en la esquizofrenia, así como la resistencia a la deshabituación, apoyan la existencia de una asociación tabaquismo - esquizofrenia. En los trastornos afectivos, de ansiedad y adictivos, se ha visto que el riesgo de tabaquismo se asocia con la intensidad de la sintomatología actual más que con la presencia de antecedentes psiquiátricos (11). De forma similar, en un estudio transversal en pacientes esquizofrénicos ambulatorios (12) se observó que los pacientes fumadores tenían más hospitalizaciones, más intentos de suicidio, más efectos adversos inducidos por los fármacos antipsicóticos, sinto-

matología más grave, y más impulsividad, depresión y ansiedad respecto a los no fumadores. Este hecho sugiere que el consumo de tabaco se asocia con factores de estado clínico actual más que con factores estables de rasgo ligados a la fisiopatología de la enfermedad. Si aceptamos un sentido de causalidad que considere la esquizofrenia como factor causante del tabaquismo, la intensidad sintomatológica parece por tanto ser un factor determinante. En este sentido de la causalidad se ha propuesto también la automedicación con nicotina en las personas esquizofrénicas para disminuir los efectos sedantes y el síndrome negativo inducido por la medicación antipsicótica, o para compensar un supuesto déficit primario del sistema nicotinérgico en la esquizofrenia (13).

La asociación entre tabaquismo y enfermedad psiquiátrica no parece ser específica de la esquizofrenia, sino que existe también en otros trastornos (14). Un estudio de base poblacional (15) ha demostrado un riesgo superior para enfermedades psiquiátricas en fumadores actuales respecto a los nunca fumadores. Así, entre los fumadores actuales está incrementado el riesgo para otras adicciones (OR: 4,6), trastornos afectivos (OR: 1,8), trastornos de ansiedad (OR: 1,6) y trastornos somatomorfos (OR: 1,4). No obstante son prácticamente inexistentes los modelos etiológicos que propongan al tabaquismo como causa de trastornos psiquiátricos y en concreto de esquizofrenia. Por el contrario fumar cannabis está actualmente considerado un factor etiológico aceptado para la esquizofrenia, probablemente alterando el neurodesarrollo durante la adolescencia mediante disregulación del sistema cannabinoide endógeno, que ocasionaría de manera secundaria una disfunción glutamatérgica y gabaérgica responsable de la enfermedad (16). Sin embargo, fumar tabaco no se ha propuesto como factor causal de esquizofrenia, si bien existen estudios preclínicos que vinculan la neurotransmisión nicotínica con la esquizofrenia. Mutaciones en la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico ($\alpha 7nAChR$) se asocian con un incremento del riesgo para la esquizofrenia (17), probablemente en relación con una capacidad disminuida en el filtrado de estímulos sensoriales mediado por el sistema nicotínico. Recientemente se plantea la posibilidad de que la exposición crónica al tabaco podría desensibilizar los receptores nicotínicos $\alpha 7$, que se tornarían disfuncionales durante el neurodesarrollo (17). Compatible con este argumento fisiopatológico, un estudio longitudinal en adolescentes (18) ha indicado una OR de 1,20 indicativa de incremento de riesgo de psicosis en hijos de madres que fumaron durante el embarazo. No obstante, aún se desconoce si la exposición al humo del tabaco durante la adolescencia puede ser un factor de riesgo de psicosis, que podría estar mediado por una disregulación del equilibrio acetilcolina dopamina (19).

Abordaje terapéutico del tabaquismo en el TMG.

Las intervenciones para interrumpir o reducir el tabaquismo deben ser parte del tratamiento para los pacientes con esquizofrenia (20). En el “Consenso sobre la Atención Sanitaria del Tabaquismo en España” se considera a los pacientes con trastornos mentales y del comportamiento como un grupo de población con criterios de riesgo sanitario especial (21). Se considera que deben ser atendidos en Unidades Especializadas de Tabaquismo o en servicios de Salud Mental “personas con enfermedades psiquiátricas que, estando controladas, deseen abandonar el tabaco”. En los servicios de Salud Mental los profesionales deben haber sido formados en tabaquismo y se debe disponer de protocolos adecuados para dicha asistencia (22-23).

Dentro del TMG adquiere especial relevancia el paciente con esquizofrenia. La probabilidad de que un paciente con esquizofrenia deje de fumar es aproximadamente la mitad que la de un fumador con otro TMG (2) y menor que la de la población general (24). No se ha establecido con claridad que intervenciones pueden ayudar a estos pacientes a dejar o reducir el consumo de tabaco.

Cuando se trata de abordar el problema del tabaquismo en enfermos psiquiátricos hay que considerar una serie de factores específicos de esta población que pueden interferir en el abandono del hábito. En primer lugar estas personas consultan menos este problema de salud que el resto de la población. También encontramos un aumento del riesgo de recaída después de un intento de abandono en los mismos (25-28). Por otra parte, existe una asociación frecuente entre el tabaquismo y el consumo de alcohol y otras drogas que dificulta a menudo el proceso terapéutico. A pesar de estas circunstancias se debe ofrecer tratamiento para el tabaquismo a todos los fumadores con trastornos psiquiátricos, incluidos los abusos y dependencia de sustancias, debiendo estar los profesionales sanitarios dispuestos a vencer las reticencias creadas en relación con estos pacientes (29). En general los profesionales prefieren ofrecer tratamiento cuando los síntomas psiquiátricos no son graves, aunque incluso los pacientes de las unidades de agudos en hospitalización psiquiátrica pueden dejar de consumir con escasos efectos adversos (30). De todas formas, hay que tener en cuenta que la abstinencia a la nicotina puede agravar una comorbilidad preexistente, por ejemplo la depresión en pacientes con trastornos afectivos (31-32). Otro aspecto a considerar es que el abandono del tabaco puede resultar más complejo por la presencia de varios diagnósticos y la utilización de fármacos psiquiátricos cuya farmacocinética puede resultar alterada (33), lo que obliga a una vigilancia medicamentosa cuidadosa. A pesar de los argumentos anteriores, los principales problemas para el tratamiento del tabaquismo en pacientes psiquiátricos graves como los esquizofrénicos parecen residir en la escasa motivación tanto de los clínicos como de los pacientes, ya que se ha constatado que el fumar es una de las pocas actividades con la que estos pacientes disfrutaban (2).

Podemos dividir el abordaje terapéutico en dos etapas de intervención, la primera tendría que ver con las llamadas intervenciones breves, en las que se aprovecha cualquier contacto del paciente con el medio sanitario para explorar la presencia e intensidad del hábito tabáquico y valorar la fase de preparación en la que se encuentra el paciente, y una segunda que abordaría el tratamiento del tabaquismo propiamente dicho (34).

I. Intervenciones breves.

Al igual que con otro tipo de pacientes, en el TMG se debe aprovechar para indagar sobre el hábito tabáquico en cualquier contacto que tenga el paciente con el sistema asistencial. Se debe aconsejar sobre su abandono y valorar el grado de motivación del paciente para el cese de este hábito. También se debe de prestar la ayuda necesaria y realizar un seguimiento de los intentos realizados.

En este sentido hay que tener en cuenta que los pacientes con TMG tienen frecuentemente déficits cognitivos en los que se pueden encontrar implicados diversos componentes, como la atención, la memoria, las funciones ejecutivas,...., motivo por el cual deberemos adaptar la intervención y la información suministrada en la misma a las características del paciente. Es fácil comprender que en algunos pacientes resultará más costosa una buena comprensión de los riesgos de seguir fumando y una adecuada aceptación de la necesidad de terminar con el hábito.

Podríamos dividir a los pacientes en tres grupos en función de su posicionamiento actual para dejar de fumar, que nos obligan a definir tres fases secuenciales de intervención:

1. No preparados (fase de precontemplación):

En esta fase se utiliza la información y sensibilización del paciente, identificando la presencia, intensidad y duración del consumo, valorando el grado de motivación existente para dejar el hábito y relatando la importancia de las enfermedades atribuidas al tabaquismo (respiratorias, cardiovasculares, oncológicas,...). Se debe mantener una actitud cordial y empática sin entrar en confrontación con las ideas del paciente.

2. Preparables (fase de contemplación):

Se valora de forma más detallada el consumo, desarrollando una entrevista motivacional con una actitud empática, en la que se expresa la posibilidad real de abandonar el consumo con una valoración crítica de sus ventajas e inconvenientes. Es conveniente preguntar por intentos de abandono previos analizando las circunstancias de los mismos. Finalmente se deben de clarificar las preguntas y dudas del paciente.

3. Preparados (fase de preparación):

En los pacientes ya preparados hay que realizar un diseño del tratamiento a seguir valorando las circunstancias ambientales en las que se desenvuelve habitualmente el sujeto. Hay que definir los factores de riesgo que se identifiquen, preparando las estrategias de afrontamiento necesarias para resolver las dificultades que se vayan presentando. Se valora también en esta fase la necesidad de prescribir un tratamiento farmacológico. Existen una serie de datos que hay que conocer para valorar a priori la posible viabilidad del tratamiento, como son el grado de consumo en cuanto a cantidad y duración que nos van a marcar la intensidad del síndrome de abstinencia, la motivación alcanzada y las expectativas del paciente, y finalmente el conocimiento pormenorizado de la enfermedad mental que padece el paciente, así como de la patología médica presente.

La probabilidad de que un paciente con TMG abandone el hábito tabáquico va a quedar condicionada por una serie de factores, tanto personales, como ambientales y socioculturales. Un adecuado apoyo social y familiar, junto con recursos personales de afrontamiento frente al estrés, la frustración, la resolución de problemas, el control de los impulsos y de la ansiedad, y un buen nivel de seguridad y autoconfianza, son factores de buena evolución, mientras que un nivel socioeconómico deprimido, el aislamiento social y la falta de apoyo familiar, el estar separado o viudo, un estado psicológico precario y la presencia de fumadores en su entorno cercano, son factores que predisponen al fracaso terapéutico.

II. Tratamientos del tabaquismo.

Podemos considerar que existen cuatro abordajes específicos para tratar el tabaquismo: la terapia sustitutiva con nicotina, la administración de determinados antidepresivos, la administración de sustancias agonistas del receptor nicotínico y la terapia psicosocial, donde se encuadran técnicas motivacionales y cognitivo-conductuales. Consideraremos a continuación los abordajes farmacológicos del tabaquismo:

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN):

Para incluir a un paciente en esta terapia debe existir un grado de motivación suficiente, estando el mismo dispuesto a realizar un intento definitivo de abandono y que la cantidad consumida sea superior a 10 cigarrillos al día. Previamente a comenzar con la terapia se debe identificar en que fase de abandono se encuentra el fumador, el grado de dependencia física valorable por el test de Fageström y detectar las posibles causas de recaídas previas. Se basa en administrar nicotina de una forma diferente al consumo de cigarrillos en una cantidad suficiente para

evitar los síntomas del síndrome de abstinencia y a su vez no excesiva para no provocar dependencia. Existen diferentes formas de administración, empleándose actualmente el chicle, el parche, el inhalador nasal y el bucal, y las tabletas orales. El tratamiento debe durar al menos 8 semanas y es aconsejable asociarlo a terapia cognitivo-conductual (35). En algunos estudios que han utilizado TSN asociada a terapia de grupo se ha detectado un mayor abandono del tabaco en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, alcanzando tasas de abstinencia similares a la población general, en comparación con los tratados con antipsicóticos típicos (36). Estos resultados coinciden con el aumento en el consumo de tabaco encontrado al utilizar algunos antipsicóticos clásicos como el haloperidol, que ha demostrado ser dosis dependiente en algunos estudios (37).

Antidepresivos:

La utilización de antidepresivos en el tratamiento del tabaquismo se fundamenta en varias razones. En primer lugar, la abstinencia a la nicotina en un fumador con dependencia a la misma puede ocasionar sintomatología depresiva, e incluso provocar un episodio depresivo grave, debido a que la nicotina tiene efectos antidepresivos que son precisamente los que en muchas ocasiones mantienen el hábito. Los antidepresivos pueden tener un efecto sustitutivo de la nicotina actuando sobre los circuitos neuronales implicados en la adicción a la misma.

Se ha comprobado que no todos los antidepresivos son efectivos en el intento de abandonar el hábito tabáquico. El bupropion SR y la nortriptilina se han mostrado fármacos eficaces en los ensayos clínicos realizados en este sentido. El primero se caracteriza por tener una actividad noradrenérgica y también dopaminérgica, mientras el segundo es fundamentalmente un fármaco que produce estimulación noradrenérgica y en menor grado serotoninérgica. De cualquier modo, el mecanismo de acción por el que actúan estos fármacos parece ser independiente de la presencia o no de síntomas depresivos y de su propio efecto antidepresivo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no han mostrado buenos resultados en los estudios emprendidos.

El bupropion SR ha sido el primer fármaco con una composición diferente a la nicotina aprobado por el organismo administrativo farmacéutico estadounidense *Food and Drug Administration (FDA)* para el abandono del tabaquismo. Para que sea efectivo el tratamiento se debe de iniciar con 150 mg/día durante la primera semana, pasando a 300 mg/día en la segunda, fijando en la misma el día de abandono, y manteniendo el mismo entre las 8 y las 12 semanas. Los efectos adversos más frecuentes del bupropion SR son la sequedad de boca, el insomnio, las cefaleas, las náuseas, algunas reacciones dermatológicas y el riesgo de convulsiones, que es dosis dependiente, estimándose en un 0,1% cuando se emplea a dosis terapéuticas. Por este motivo está contraindicado en la epilepsia y en situaciones que disminuyan el umbral convulsivo, así como en la anorexia y bulimia nerviosas, en

el trastorno bipolar, en la cirrosis hepática severa, y en el embarazo y lactancia. El bupropión SR aumenta aproximadamente al doble la probabilidad de abstinencia tabáquica a largo plazo (>5 meses) en comparación con el placebo. La efectividad alcanzada en la práctica clínica por este fármaco es modesta, con una tasa de abstinencia en torno al 40% al acabar el tratamiento, que se convierte en el 20% al año de seguimiento (38-39). También se ha comprobado la efectividad del bupropión de forma específica en pacientes esquizofrénicos, alcanzándose unas tasas de abstinencia entre el 16 y el 50 % después de 12 semanas de tratamiento, con unos índices de recaída superiores al 90% al año. No se ha observado exacerbación de la sintomatología positiva con las dosis habituales, y sí una mejoría en los síntomas negativos y depresivos (40-41).

Agonistas nicotínicos:

El fármaco más estudiado de este grupo es la vareniclina, que es un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4 \beta 2$, el cual fue aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo en 2006 y ha demostrado una eficacia superior al bupropión en el cese del consumo de tabaco (42-43). Aunque se tolera bien en la mayoría de los pacientes siendo el efecto adverso más frecuente las náuseas, algunos estudios han descrito casos de exacerbaciones de enfermedades psiquiátricas existentes, como esquizofrenia y enfermedad bipolar (44-45). Se debe destacar que la FDA señaló que no se incluyeron pacientes con enfermedades psiquiátricas en los estudios realizados para la aprobación de esta medicación.

En febrero de 2008 la FDA añadió una advertencia con respecto al uso de este fármaco, notificando estado de ánimo deprimido, agitación, cambios de conducta, ideación suicida y suicidio en pacientes que intentaban dejar de fumar mientras usaban vareniclina. Por tanto, se recomienda actualmente que los pacientes informen al profesional de cualquier antecedente de enfermedad psiquiátrica antes de empezar a tomar esta medicación, y que se supervisen los pacientes para detectar cambios del estado de ánimo y de conducta cuando se prescriba la misma. Es importante plantearse obtener información de los antecedentes psiquiátricos en todos estos pacientes.

Otros fármacos:

La clonidina, fármaco antihipertensivo, se ha utilizado en el tratamiento del tabaquismo, aunque la FDA no ha aprobado la misma debido a que su interrupción brusca puede causar síntomas como nerviosismo, agitación, cefalea y temblor, acompañado o seguido de una subida rápida de la tensión arterial y de las concentraciones de catecolaminas. Por esta razón se recomienda únicamente como fármaco de segunda línea, siempre bajo supervisión médica. Una revisión demostró la eficacia de la clonidina, pero los efectos secundarios descritos limitan su utilización en la práctica (46).

Revisión de las intervenciones realizadas sobre tabaquismo en TMG.

Las pruebas sobre la efectividad de intervenciones para dejar o reducir el hábito tabáquico en pacientes con esquizofrenia están limitadas tanto por el pequeño número de pacientes estudiados como por la escasa cantidad de estudios (47-48). Una reciente revisión de la Colaboración Cochrane en 2010 se ha planteado como objetivo evaluar los beneficios y los inconvenientes de diferentes tratamientos para la dependencia a la nicotina en esquizofrenia (47). Incluye 21 ensayos randomizados comparando intervenciones farmacológicas o no farmacológicas con placebo o con otro tratamiento control en adultos fumadores con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Las principales implicaciones de los resultados de esta revisión sistemática para la práctica clínica son que bupropion es eficaz para conseguir la abstinencia tabáquica, así como en la reducción del consumo en pacientes con esquizofrenia sin que haya pruebas de deterioro del estado mental secundario a su uso en estos pacientes, ni de que incremente el riesgo de crisis convulsivas. Para otros tratamientos farmacológicos (incluyendo terapia sustitutiva con nicotina, clozapina, galantamina, atomoxetina y topiramato) e intervenciones psicológicas (terapia cognitivo conductual, entrevista motivacional, terapia de grupo, refuerzo conductual, intervención breve, psicoeducación) no se han encontrado pruebas suficientes y convincentes para respaldar su uso en la clínica en esta revisión. Los autores comentan que la potencia estadística de estas pruebas es relativamente débil, con intervalos de confianza amplios, debido al escaso número de participantes. Recomiendan profundizar en el estudio de tratamientos sustitutivos con nicotina, sobre todo los parches y de intervenciones psicosociales. Hay que señalar que ninguno de los ensayos analizados incluían vareniclina.

Otros autores avalan el éxito de programas cognitivo-conductuales, tanto en formato individual como grupal (49). Existen asimismo estudios que apoyan la efectividad de estas terapias para personas con enfermedades mentales mediante el asesoramiento telefónico (*quitline*) y las terapias de suplementación nicotínica (50). La economía de fichas o el refuerzo mediante premios monetarios podría aumentar la eficacia de los comportamientos de adaptación de los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la mayoría de los estudios son limitados por deficiencias metodológicas, por lo que esta opción no queda claramente establecida (51-54). Otra revisión de 24 estudios, muestra que la mayoría de las intervenciones combinaban la medicación con la psicoeducación (55).

Otros estudios en pacientes con esquizofrenia han examinado la eficacia, la tolerancia y la seguridad del tratamiento antitabáquico mediante el uso combinado de psicoterapia y farmacoterapia. Sugieren que el tratamiento con bupropion asociado a terapia cognitivo-conductual puede facilitar la reducción del hábito ta-

báquico en pacientes con esquizofrenia, a la vez que estabiliza los síntomas psiquiátricos (56-57). Kisely señala que las intervenciones más eficaces para ayudar a los pacientes a dejar de fumar son similares a las que son eficaces en la población general (tratamientos psicológicos, terapia de sustitución con nicotina, bupropion) (58).

En la revisión de Hudmon et al (59) se puede apreciar que los resultados con tratamiento farmacológico son mejores que las intervenciones de tipo conductual para dejar de fumar. No obstante, aunque la farmacología y el counselling son efectivos por separado, cuando se usan conjuntamente dicha efectividad aumenta considerablemente. Entre los tratamientos farmacológicos, los mejores resultados se obtienen con la combinación de nicotina en parches y nicotina de liberación rápida (chicles o spray nasal), seguido de la combinación de parches de nicotina y bupropion SR. Respecto a la vareniclina, la FDA recomienda que los pacientes avisen a sus médicos de antecedentes de enfermedad psiquiátrica antes de su uso y los cambios de humor y de conducta deben ser previstos y monitorizados. En julio de 2009 la FDA ordenó que la información sobre vareniclina advirtiera sobre el riesgo de importantes síntomas neuropsiquiátricos que incluyen alteraciones conductuales, hostilidad, agitación, depresión, ideas e intentos suicidas. Estos efectos se han descrito en varios estudios (44-45, 60-61). Puesto que fumar cigarrillos está por sí mismo asociado a conducta suicida (62) no está totalmente claro si los efectos descritos son causados exclusivamente por vareniclina, pero los pacientes deben ser advertidos. En pacientes con problemas psiquiátricos, como esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor, la eficacia de vareniclina no ha sido fehacientemente comprobada, por lo que su uso debe ser muy cauteloso en estos pacientes. En la ficha técnica de vareniclina en España se hace constar en el apartado de “precauciones” que la deshabitación tabáquica, con o sin tratamiento, se asocia con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas. Debe tratarse con especial precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica así como advertirlos consecuentemente (63).

En un metaanálisis dirigido por la Colaboración Cochrane en 2007 se encontró una OR de 3,22 para abstinencia de 12 meses usando vareniclina vs placebo. Frente a bupropion dicha OR fue 1,66 (64). West et al encuentran que vareniclina reduce más el craving que bupropion y que placebo, y que a su vez bupropion es mejor que placebo para reducir el craving. Sin embargo, en este estudio se excluyeron los pacientes con enfermedad psiquiátrica. Varios ensayos clínicos han mostrado que vareniclina es superior a placebo para dejar de fumar en población general (42, 65-68). En pacientes con esquizofrenia se están investigando posibles efectos beneficiosos de vareniclina (69), pero hay que ser especialmente cautos dados los potenciales efectos adversos graves descritos.

Por último, señalar que las tasas de abandono durante el tratamiento de los pacientes con trastornos psiquiátricos son similares a las de la población general (55), aunque las tasas de recaída parecen mayores.

Recomendaciones contenidas en las Guías de Práctica Clínica.

La Guía de Práctica Clínica del Servicio Público de Salud de Estados Unidos ha identificado agentes farmacológicos de primera y segunda línea para el tratamiento de la dependencia tabáquica y su cese (70). Desde el año 2000 las opciones de primera línea eran la terapia de sustitución con nicotina y bupropion SR. Con la suma de vareniclina en 2008 se amplió dicha opción de primera línea (71). La FDA autoriza la indicación de 7 medicamentos en población general para dejar de fumar (5 presentaciones de nicotina, bupropion y vareniclina) (59).

Siguiendo la “Actualización del año 2008 de la Guía para el Tratamiento del Tabaquismo” del “*US Public Health Service*” (72) podemos considerar de forma esquemática las siguientes recomendaciones relacionadas con la utilización de medicación:

- Nivel de evidencia A, tratamiento de primera línea:
 - o Bupropion SR.
 - o Chicle, inhalador, spray nasal o parche de nicotina.
 - o Vareniclina.
- Nivel de evidencia A, tratamiento de primera línea, combinación de medicamentos:
 - o Parches de nicotina a largo plazo (> 14 semanas) + otra forma de TSN (chicle y spray).
 - o Parche de nicotina + inhalador de nicotina
 - o Parche de nicotina + bupropión SR
- Nivel de evidencia A, tratamiento de segunda línea bajo supervisión médica:
 - o Clonidina.
 - o Nortriptilina.
- Nivel de evidencia B:
 - o Chiclos de nicotina de 4 mg, no de 2 mg, para fumadores muy dependientes.
 - o Pastilla de nicotina.

Puntos clave:

- Las intervenciones para interrumpir o reducir el tabaquismo deben ser parte del tratamiento para los pacientes con esquizofrenia y TMG.
- El tratamiento debe llevarse a cabo en Unidades Especializadas de Tabaquismo o en servicios de Salud Mental.
- Las intervenciones mas eficaces son similares a las que son eficaces en la población general.
- Bupropion es el fármaco mas eficaz, mejor estudiado y mas seguro en este grupo de población.
- La terapia de sustitución con nicotina y las intervenciones psicosociales pueden ser efectivas.
- El uso combinado de farmacoterapia y psicoterapia se perfila como el más adecuado.
- La eficacia y seguridad de vareniclina en pacientes con esquizofrenia no ha sido fehacientemente comprobada por lo que su uso debe ser muy cauteloso en estos pacientes, aunque está incluido en algunas guías dentro del nivel de evidencia A.
- Las tasas de abandono durante el tratamiento de los pacientes psiquiátricos son similares a las de la población general, aunque las tasas de recaída parecen mayores.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Buckley P. Visión clínica en esquizofrenia: consideraciones sobre la comorbilidad médica en esquizofrenia. *RET Revista de Toxicomanías y Salud Mental* 2009;56:3-9.
- (2) Martínez-Ortega JM, Gurpegui M, Diaz FJ, De León J. Tabaco y esquizofrenia. *Adicciones* 2004;16(Supl.2):177-190.
- (3) Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005;66:183-194.
- (4) Hall RG, Duhamel M, McClanhan 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.
- (5) Prochaska JJ. Smoking and mental illness - breaking the link. *N Engl J Med* 2011;365:196-198.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (6) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:71-93.
- (7) National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated edition). National clinical guideline n. 82. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- (8) López-Ortiz C, Roncero C, Miquel L, Casas M. Fumar en las psicosis afectivas: revisión sobre el consumo de nicotina en el trastorno bipolar y esquizoafectivo. *Adicciones* 2011;23:65-75.
- (9) Molina-Linde JM. Effectiveness of smoking cessation programs for seriously mentally ill. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39:106-14.
- (10) Hall SM, Prochaska JJ. Treatment of smokers with co-occurring disorders: emphasis on integration in mental health and addiction treatment settings. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:409-431.
- (11) Breslau N, Novak SP, Kessler RC. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biol Psychiatry* 2004;55:69-76.
- (12) Kao YC, Liu YP, Cheng TH, Chou MK. Cigarette smoking in outpatients with chronic schizophrenia in Taiwan: relationships to socio-demographic and clinical characteristics. *Psychiatry Res* 2011, doi:10.1016/j.psychres.2011.05.016.
- (13) Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1490-1501.
- (14) 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.
- (15) John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity: a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;76:287-295.
- (16) Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2010;92:370-385.
- (17) Miwa JM, Freedman R, Lester HA. Neural systems governed by nicotinic acetylcholine receptors: emerging hypotheses. *Neuron* 2011;70:20-33.
- (18) Zammit S, Thomas K, Thompson A, Horwood J, Menezes P, Gunnell D et al. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *BJP* 2009;195:294-300.
- (19) Lester DB, Rogers TD, Blaha CD. Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010;16:137-162.
- (20) Salokangas RK, Honkonen T, Stengard E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *European Psychiatry* 2006;21:219-23.
- (21) Camarelles-Guillem F, Salvador-Llivina T, Ramon-Torell JM et al. Consenso sobre la atención sanitaria del tabaquismo en España. *Rev Esp Salud Publica* 2009; 83:175-200.
- (22) Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998;53(5 sup):s1-s19.

- (23) Le Foll B, Melihan-Cheinin P, Rostoker G, Lagrue G, for the working group of AFSSAPS. Smoking cessation guidelines: evidence-based recommendations of the French Health Products Safety Agency. *European Psychiatry* 2005;20:431-441.
- (24) De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research* 2005;76:135-57.
- (25) Snyder M. Serious mental illness and smoking cessation. *Issues Ment Health Nurs* 2006;27:635-45.
- (26) Carton S, Le Houezec J, Lagrue G, et al. Early emotional disturbances during nicotine patch therapy in subjects with and without a history of depression. *J Affect Disord* 2002;72:195-9.
- (27) Brandon TH. Negative affect as motivation to smoke. *Curr Dir Psychol Sci* 1994;3:33-7.
- (28) Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993;150:546-53.
- (29) Hughes JR, Kalman D. Do smokers with alcohol problems have more difficulty quitting? *Drug Alcohol Depend* 2006;82:91-102.
- (30) Lawn S, Pols R. Smoking bans in psychiatric inpatient settings? A review of the research. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:866-85.
- (31) Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis* 1998;17:35-46.
- (32) Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav* 2003;28:461-70.
- (33) Hughes JR. Pharmacotherapy for smoking cessation: unvalidated assumptions, anomalies, and suggestions for future research. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:751-60.
- (34) Sopolana PA. Tratamiento de la adicción al tabaco en esquizofrenia dual (cap. 10). En: *Patología dual en esquizofrenia. Opciones terapéuticas*. Ed. Glosa. 2007. Barcelona.
- (35) Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD:000146.
- (36) George TP, Ziedonis DM, Feingold M, 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.
- (37) Yang YK, Nelson L, Kamaraju L, Wilson W, McEvoy JP. Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:684-6.
- (38) Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, Número 1, 2005*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>.
- (39) Saiz PA, García-Portilla MP, Martínez S, Bascarán MT, Paredes B, Bobes J. Tratamiento farmacológico. *Psicofármacos. Adicciones* 2004;16 Supl 2:275-86.
- (40) Evins AE, Cather C, Deckersbach TH, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-25.
- (41) 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.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (42) Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7.
- (43) Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
- (44) Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007;164:1269.
- (45) Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:1269-70.
- (46) Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD:000058.
- (47) Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD:007253.
- (48) Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2010;196:346-353.
- (49) Jimenez-Suarez O, Castro-Alvarez E, Camacho-Oborrego S. ¿Por qué fuman tanto los esquizofrénicos?. *Psiquiatría Pública* 1999;11:192-195.
- (50) Morris CD, Tedeschi GJ, Waxmonsky JA, May M, Giese AA: Tobacco Quitlines and Persons With Mental Illnesses: Perspective, Practice, and Direction. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association* 2009;15:32-40.
- (51) Dickerson FB, Tenhula WN, Green-Paden LD. The token economy for schizophrenia: review of the literature and recommendations for future research. *Schizophrenia Research* 2005;75:405-16.
- (52) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. National Guideline Clearinghouse (USA). 2004.
- (53) McMonagle T, Sultana A. Economía de fichas para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
- (54) Roll JM, Higgins ST, Steingard S and McGinley M. Use of monetary reinforcement to reduce the cigarette smoking of persons with schizophrenia: a feasibility study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6:157-61.
- (55) El-Guebaly N, Cathcart J, Currie S, Brown D and Gloster S. Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:1166-70.
- (56) Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C and Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001;3:397-403.
- (57) Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan R. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:635-7.
- (58) Kisely S, Campbell LA. Use of smoking cessation therapies in individuals with psychiatric illness: an update for prescribers. *CNS Drugs*. 2008;22:263-73.
- (59) Hudmon KS, Corelli RL, Prokhorov AV. Current approaches to pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:35-47.

(60) Center for Drug Evaluation and Research. Varenicline (marketed Chantix) information: FDA alert. Rockville MD: Food and Drug Administration, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>.

(61) West R, Baker CL, Capperelli JC, Bushmakina G. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychiatry* 2008;197:371-377.

(62) Kessler RC, Berglund PA, Borges G, et al. Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey-Replication. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:369-77.

(63) Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha técnica de Champix. Disponible en: <http://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas>.

(64) Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* 2007: CD006103.

(65) Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotine acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296: 56-63.

(66) Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized placebo and bupropion controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8.

(67) Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007;29:1027-39.

(68) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotine acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007;29:1040-56.

(69) Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, Sershen H, Lajtha A. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009;110:149-55.

(70) Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2008.

(71) Taylor-Hays J, Ebbert JO, Sood A. Treating Tobacco Dependence in Light of the 2008 US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline. Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:730-736.

(72) Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults—United States, 2006. *MMWR*. 2007;56:1157–61.