



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ASOCIACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y NEUROBIOLÓGICA ENTRE CONSUMO DE
TABACO Y PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA**

**EPIDEMIOLOGICAL AND NEUROBIOLOGICAL ASSOCIATION BETWEEN TOBACCO
CONSUMPTION AND PSYCHIATRIC DISORDERS**

Autora: Cristina Valle Franco

Director: Fco. Javier Ayesta Ayesta

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	Pág. 0
Capítulo 1. Introducción.....	Pág. 1
Capítulo 2. Nicotina.....	Pág. 4
2.1. Efectos de la nicotina.....	Pág. 4
2.2. Adicción de la nicotina.....	Pág. 5
2.3. Bases biológicas de la dependencia.....	Pág. 7
2.4. Acciones reforzadoras de la nicotina.....	Pág. 9
2.5. Receptores nicotínicos.....	Pág. 10
Capítulo 3. Trastornos mentales.....	Pág. 15
3.1. Esquizofrenia.....	Pág. 15
3.2 Depresión.....	Pág. 19
3.2.1. Por qué la gente con depresión fuma más.....	Pág. 20
3.2.2. Depresión después de dejar de fumar.....	Pág. 22
3.3. Trastorno bipolar.....	Pág. 23
3.4. Trastorno de ansiedad.....	Pág. 25
3.5. Trastorno por uso de sustancias.....	Pág. 28
3.6. Fumar y suicidio.....	Pág. 29
Capítulo 4. Tasas de abstinencia.....	Pág. 32
Capítulo 5. Conclusiones.....	Pág. 36
Capítulo 6. Agradecimientos.....	Pág. 37
Capítulo 6. Bibliografía.....	Pág. 38

RESUMEN:

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la asociación existente entre consumo de tabaco y patología mental. Ambos fenómenos están estrechamente relacionados.

Desde el punto de vista epidemiológico se observa que una alta proporción de pacientes con patología psiquiátrica fuman y que, quienes lo hacen, consumen una cantidad de cigarrillos mayor que la población general; así mismo, los pacientes psiquiátricos tienden a presentar mayor dependencia a la nicotina.

Los mecanismos que actúan en relación con la salud mental y el tabaco son complejos y probablemente difieren entre unos trastornos y otros. Aunque en ocasiones los pacientes con alguna condición mental pueden fumar en parte para regular los síntomas asociados con su trastorno o con su tratamiento, esto no siempre es así: otros condicionamientos biológicos y sociales pueden explicar mejor por qué los fumadores con algún trastorno psiquiátrico presentan menores tasas de abstinencia a la hora de dejar de fumar.

Palabras clave: fumar, dependencia, trastorno adictivo, patología psiquiátrica, nicotina, tabaco

ABSTRACT:

This work is a revision of the literature on the relationship between cigarette smoking and psychiatric disorders. There is a close relationship between both phenomena: a high percentage of psychiatric patients smoke; those who do it, tend to smoke more cigarettes and to score higher in dependence scales.

The underlying mechanisms of this relationship are complex, and not completely known; they probably differ substantially among the different disorders. Although sometimes patient consumption may be partially related to a try to palliate symptoms related to the disease or to the treatments, this does not happen in most cases: other biological or social conditions may explain better why psychiatric patients tend to present lower abstinence rates in their quitting attempts.

KEY WORDS: smoking, dependence, addictive disorder, psychiatric disorder, nicotine, tobacco

1. INTRODUCCIÓN

Existe una estrecha relación entre fumar y enfermedad psiquiátrica. Una alta proporción de pacientes con patología psiquiátrica fuman (figura 1); quienes lo hacen, consumen una cantidad de cigarrillos mayor que la población general y desarrollan mayores niveles de dependencia a la nicotina, refiriendo además sufrir síntomas de abstinencia más agudos y más duraderos que la población general al dejar de fumar (Lasser y cols., 2000; Zvolensky y cols., 2015).

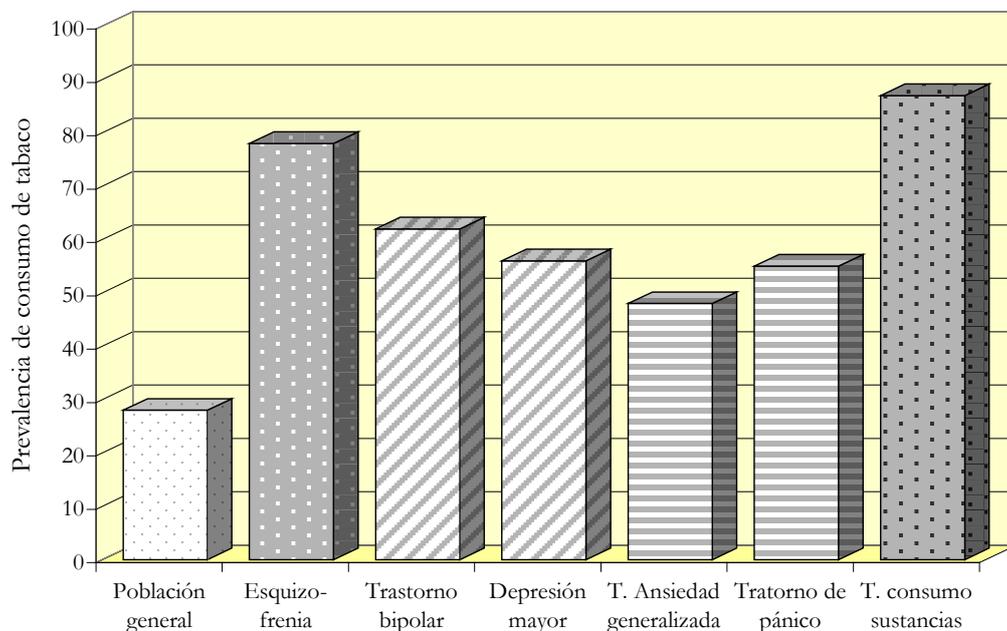


Figura 1. Prevalencia de consumo de tabaco según diagnóstico psiquiátrico

Los pacientes con patología psiquiátrica son más susceptibles de comenzar a fumar. Adicionalmente, los sujetos sin patología psiquiátrica que fuman tienen más probabilidad de desarrollar un trastorno mental, aunque el mecanismo responsable de este último fenómeno no está completamente esclarecido (Morris y cols., 2009).

Comparadas con la población general, las personas con patología psiquiátrica presentan un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad por enfermedades atribuibles al consumo de tabaco, así como un mayor deterioro de la calidad de vida, estando este incremento del riesgo

estrechamente relacionado con la alta prevalencia de tabaquismo en esta población (Prochaska, 2011; Cerimele y cols., 2014; Zvolensky y cols., 2015).

Los fumadores con trastornos psiquiátricos, sobre todo aquellos con enfermedades más severas o que consumen alguna otra sustancia adictiva, tienden a presentar mayor dependencia a la nicotina y a referir mayor sintomatología de abstinencia que quienes no padecen ningún trastorno psiquiátrico. La dificultad de dejar de fumar tiende a asociarse positivamente al número de cigarrillos fumados. Por otro lado, el incremento del apetito y la ganancia de peso que experimentan una gran parte de quienes dejan de fumar podrían suponer una preocupación adicional en los pacientes con diagnóstico psiquiátrico, en los que es más frecuente la existencia de problemas de control de peso; esta preocupación se asocia con un mayor número de intentos fallidos a la hora de dejar de fumar (Heffner y cols., 2011).

Esto explicaría parcialmente por qué los fumadores con alguna enfermedad psiquiátrica presentan mayores dificultades a la hora de dejar de fumar, pudiendo ser esta una de las explicaciones por las que las tasas de consumo de tabaco son mayores en la población psiquiátrica (Minichino y cols., 2013).

El consumo de tabaco puede afectar a la farmacocinética de los medicamentos utilizados por los pacientes con patología psiquiátrica. Ésta es una de las razones por las que estos pacientes deben ser objeto de especial seguimiento durante el proceso de dejar de fumar, ya que con las mismas dosis pueden alcanzarse mayores concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo cual también podría influir indirectamente en la presencia de síntomas asociados a la cesación (*craving* y síntomas de abstinencia). Por este motivo, al dejar de fumar debe vigilarse la posible aparición de efectos secundarios o una mayor intensidad de estos y en algunos casos monitorizar los niveles séricos de los fármacos. Esta disminución de dosis puede ser considerada como un beneficio adicional de salud en estos pacientes al dejar de fumar (Carreras y Quesada, 2012).

No existe una relación clara entre abstinencia a la nicotina y exacerbación de los síntomas psiquiátricos. Aunque se han comunicado algunos casos contrarios, en general la evidencia tiende a mostrar que a medio-largo plazo estas personas no empeoran, sino que incluso mejoran (Grover y cols., 2012; McDermott y cols., 2013; Taylor y cols., 2014).

De todas formas, durante los intentos de dejar de fumar conviene que los pacientes con síntomas psiquiátricos sean seguidos más estrechamente en sus posibles cambios en el estado

de ánimo o del comportamiento.

Los mecanismos que actúan en relación con la salud mental y el tabaco son complejos y probablemente difieren entre unos trastornos y otros. En ocasiones los pacientes con alguna condición mental podrían fumar para regular algunos de los síntomas asociados con su trastorno (Minichino y cols., 2013); de hecho, una percepción relativamente común entre los trabajadores de salud mental es que las personas con enfermedades mentales podrían consumir sustancias psicoactivas en parte como automedicación, para aliviar los síntomas clínicos y los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos (Manzella y cols., 2015).

2. NICOTINA

2.1 EFECTOS DE LA NICOTINA

A nivel cerebral la nicotina presenta tanto acciones directas como indirectas, por la liberación de diversos neurotransmisores, que son responsables de gran parte de sus efectos (Benowitz, 2008; Perkins, 2009; Ayesta y cols., 2014) (Tabla I).

De forma general, la nicotina produce estimulación central, se comporta como un psicoestimulante en las pruebas de vigilia. Quienes fuman aseguran que fumar les despierta cuando están somnolientos y les calma cuando están tensos. Los registros encefalográficos corroboran estas apreciaciones: en la forma absorbida por el fumador típico, la nicotina produce en el EEG un patrón de alerta: aumentan las ondas β , y disminuyen las α y las θ . En la abstinencia nicotínica se observan los cambios contrarios, que son revertidos inmediatamente por la administración de nicotina.

Tabla I. Principales efectos fisio-farmacológicos de la nicotina

Cerebrales:	Estimulación SNC Disminución irritabilidad
Cardiacos:	Incremento de frecuencia cardíaca Incremento de la presión arterial Vasoconstricción cutánea
Digestivos:	Náuseas y vómitos Diarrea Hipersalivación
Otros:	Aumento de la tasa metabólica basal Aumento liberación de catecolaminas Aumento liberación de glucosa, cortisol,... Aumento liberación de algunas hormonas hipofisarias

Las respuestas a pruebas de ejecución motora y sensorial (tests de vigilancia, tiempo de reacción,...) mejoran después de fumar. Además de este aumento en la atención, la nicotina facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. Estos efectos, detectables en condiciones experimentales, podrían no ser discernibles en la mayoría de los fumadores.

Parte de los efectos descritos por los fumadores (como ayuda a *despejarse* y a concentrarse, relajación, mejora del tiempo de reacción y la atención, sobre todo con tareas repetitivas) son atribuibles a una reversión de la sintomatología de abstinencia, detectable sobre todo al levantarse por la mañana tras el periodo nocturno de privación.

Las acciones periféricas (Hanna, 2006; Ayesta y cols., 2014) de dosis bajas de nicotina resultan de la estimulación de los ganglios autónomos y de receptores sensoriales periféricos, sobre todo a nivel cardio-pulmonar. Después de ser fumada, la nicotina produce una serie de rápidos cambios cardiovasculares: taquicardia, aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, incremento de la contractibilidad cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno. También produce vasoconstricción periférica, originando frialdad y palidez de la piel, y aumenta el temblor de las manos. Estos efectos se deben fundamentalmente a la liberación de catecolaminas por activación de receptores nicotínicos de la médula adrenal.

2.2 ADICCIÓN A LA NICOTINA

La nicotina fumada se absorbe fundamentalmente a través de los pulmones (80-90%) y en menor medida a través de la mucosa bucal y plexos sublinguales (5-20%). Por vía pulmonar la nicotina se absorbe muy rápidamente llegando al cerebro al cabo de unos 8 segundos. Esta relación casi inmediata entre la inhalación del humo y su efecto a nivel cerebral es uno de los factores que contribuye al alto poder adictivo de la nicotina.

La velocidad con que se absorbe la nicotina varía según el pH del medio, que a su vez depende fundamentalmente del pH de la preparación. Al ser la nicotina una base, al pH normal del humo de los cigarrillos (≤ 6), en su mayoría está disociada (ionizada), por lo que es menos liposoluble y atraviesa peor las barreras biológicas. Conforme aumenta el pH del humo de tabaco una mayor proporción de nicotina se encuentra no disociada, la cual es más liposoluble y es absorbida más rápidamente (Ayesta y cols., 2014).

Por una ley farmacocinética general, en igualdad de dosis administrada, cuanto más rápida sea

la absorción de una sustancia, mayores son los niveles plasmáticos que se alcanzan y también más rápida es la subida y la caída de estos niveles (figura 2). Con las sustancias liposolubles, las concentraciones plasmáticas y cerebrales tienden a ser paralelas (Ayesta y Rodríguez., 2007).

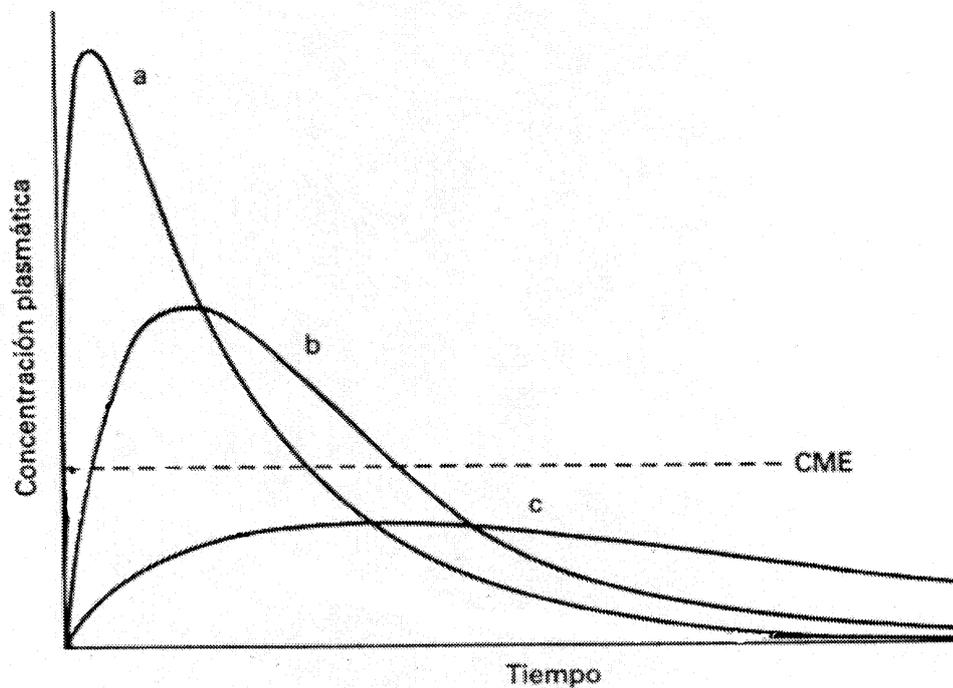


Figura 2. Curso temporal de los niveles plasmáticos de una sustancia según su velocidad de absorción ($a > b > c$). La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la vía de administración y la liposolubilidad del preparado. A mayor velocidad de absorción, mayores son los niveles plasmáticos y más rápidamente se alcanzan éstos, lo que aumenta la adictividad (CME: concentración mínima eficaz) (Ayesta y cols., 2014).

Por ello, la intensidad de los efectos de la nicotina -y, consecuentemente, su poder reforzador o adictivo- depende de lo rápido que se produzcan éstos, lo que a su vez depende las características farmacocinéticas de la labor de tabaco consumida y de la vía de administración empleada.

En los cigarrillos puros y tabacos de pipa, de carácter alcalino, la nicotina se absorbe mayormente por la cavidad oro-faríngea sin necesidad de *tragar* el humo; en los cigarrillos, el humo -más ácido- debe ser inhalado y la nicotina se absorbe sobre todo en pulmón. Por ello, con los cigarrillos se alcanzan concentraciones sanguíneas de nicotina mayores, más rápidas y más breves que los que se alcanzan con puros y pipas. Esto explica también por qué los cigarrillos son más adictivos que los cigarrillos puros y que el tabaco de pipa; y por qué, a su vez, éstos son más adictivos que otras formas de tabaco, como el de mascar.

La absorción a través de la vía pulmonar es muy rápida, ya que de los alvéolos pulmonares pasa directamente a circulación pulmonar (evitando el corazón derecho); de ahí va al corazón izquierdo y al resto del organismo. La nicotina, y cualquier sustancia que resista la combustión,

alcanza el cerebro más rápidamente por vía inhalatoria que por vía intravenosa (Esch y Stefano., 2004).

La distinta manera en que son consumidos justifica también la diferente toxicidad general que se observa entre los cigarrillos y los puros/pipas. En éstos últimos -por ser preparados más alcalinos- la nicotina (que es una base) se absorbe mejor; por ello, su acción irritante local es también mayor, lo que dificulta que se alcancen niveles sanguíneos de nicotina tan altos como los que se consiguen con los cigarrillos. También explica que en ellos el tabaco produzca una mayor toxicidad local y menor toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos (Rodríguez y cols., 2012).

Las empresas productoras de cigarrillos suelen usar aditivos para aumentar la absorción de nicotina del humo del cigarro. Los compuestos que contienen amoníaco o sustancias similares aumentan el pH del tabaco, consiguiendo que una mayor proporción esté en la forma no disociada y, consecuentemente, que se absorba más y más rápidamente (Martín y cols., 2012b).

2.3 BASES BIOLÓGICAS DE LAS DEPENDENCIAS

El desarrollo de patrones de autoadministración de sustancias adictivas requiere la integridad de una serie de circuitos cerebrales, denominados «de recompensa», así como de otras estructuras sensoriales y motoras. Estos circuitos se han ido desarrollando a lo largo de la evolución con el fin de proveer una serie de mecanismos que faciliten la supervivencia del individuo o de la especie: refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed y la saciedad. Las sustancias adictivas actúan en los sistemas de recompensa interfiriendo la acción de los neurotransmisores naturales.

Por razones aún no bien entendidas, la activación de los circuitos de recompensa produce una compulsión poderosa a mantener ese estado de estimulación. Con los reforzadores naturales las propias conductas -o sus consecuencias- ejercen una influencia inhibitoria protectora, existiendo un límite superior de aplicación. Este mecanismo de control frecuentemente se basa en la adaptación de los mecanismos responsables de la transducción sensorial y de la propagación de impulsos nerviosos. Así, p. ej., la sensación de plenitud gástrica limita la ingesta de

comida o el nervio pudiendo se vuelve refractario tras la consecución de un orgasmo. Al activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento, las sustancias adictivas parecen eludir los mecanismos protectores de la vía de entrada, pudiendo saturar los receptores o los sistemas de transducción en un grado difícilmente alcanzable por los reforzadores naturales. Dependiendo de qué sustancia se utilice, la intensidad de esta estimulación puede llegar a desplazar el interés por los placeres biológicos, ya que la estimulación provocada por éstos, o bien no alcanza ya el umbral de excitación, que puede estar elevado, o bien no puede ser transmitida por las vías habituales, que se encuentran adaptadas para contrarrestar la saturación. En realidad, al decir que una sustancia es adictiva se intenta expresar que somos nosotros los que respondemos de esa manera frente a ellas: nuestras estructuras cerebrales están hechas de tal modo que, al ser estimuladas, tendemos a reaccionar así (Ayesta y cols., 2014).

Los efectos reforzadores primarios y, por ello, las conductas de autoadministración, dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del mesolímbico. El *haz prosencefálico medial*, que va desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo *accumbens*, es la estructura más relevante de este sistema.

Los circuitos de recompensa cerebral presentan una base neuroanatómica, representada por ciertas áreas cerebrales, y otra neuroquímica, representada por varios sistemas primarios de neurotransmisores. La estructura neuroanatómica está integrada por el área tegmental ventral, el cerebro anterior basal (núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, corteza frontal y amígdala) y algunos núcleos motores y zonas de la corteza; la estructura neuroquímica está representada fundamentalmente por la dopamina, la serotonina, los péptidos opioides y el GABA (Volkow y cols., 2012; Luo y Huang, 2016)

El núcleo *accumbens* se considera una interfase neural entre motivación y acción motora. Presenta dos territorios definidos: núcleo (*core*) y corteza (*shell*). Su misión fundamental parece ser la incentivación de estímulos no condicionados, no su recuerdo o recuperación y tampoco la percepción cognitiva de los estímulos ambientales. Ante estímulos relevantes, por nuevos o por incentivados, las células de su corteza liberan dopamina. A través de sus múltiples conexiones, sobre todo con el sistema amigdalario ampliado, la corteza del núcleo accumbens es capaz de activarse en situaciones conductuales con valor adaptativo. Esto refuerza secuencias motoras intencionales en el núcleo del núcleo accumbens, que proyectan mediante fibras encefalinérgi-

cas y/o gabaérgicas hacia la corteza prefrontal y áreas con conexiones motoras, como el pálido ventral (Pistillo y cols., 2015).

La adquisición de conductas de autoadministración puede verse facilitada o inducida por causas diversas, como situaciones de anhedonia, déficits en control de impulsos o problemas con los procesos de aprendizaje. Por ello se asume que no todas las conductas de autoadministración de una sustancia tienen por qué ser homogéneas, ni en su génesis ni en su manejo ni en los mecanismos globales implicados (Ayesta y cols., 2014).

La administración crónica de sustancias químicas se correlaciona con diversos cambios celulares o moleculares (p. ej., incremento o disminución en el número de receptores, en los segundos mensajeros o en factores de transcripción). No es claro hasta qué punto cada una de estas asociaciones subyace en la génesis o mantenimiento de los trastornos adictivos. Éstos parecen relacionarse más bien con fenómenos aún no bien discernidos en procesos de aprendizaje, memoria y motivación (Volkow y cols., 2012).

2.4 ACCIONES REFORZADORAS DE LA NICOTINA:

Al igual que otras sustancias adictivas y la aplicación de estímulos novedosos y/o relevantes, la nicotina aumenta la concentración de dopamina extracelular en el núcleo accumbens. Esta acción reforzadora primaria se cree que es debida fundamentalmente a la activación de receptores nicotínicos, aunque, parte de la misma podría deberse a la desensibilización de los receptores nicotínicos más que a su estimulación (Martín y cols., 2012b).

Además existen diversos efectos psico-biológicos que también podrían actuar secundariamente como reforzadores (Ayesta y Rodríguez, 2007; Rupperecht y cols., 2015):

1. Las personas fumadoras que reciben 1-2 mg de nicotina i.v. definen los efectos como placenteros; en escalas ideadas para medir efectos euforizantes la nicotina muestra puntuaciones elevadas, aunque no tanto como otras sustancias adictivas como la morfina o la anfetamina, por ejemplo.
2. La activación y facilitación de la memoria o atención que se ve en estudios con animales de experimentación, y con mayor dificultad en humanos, podría contribuir en parte.

3. Aunque es un efecto poco estudiado, la disminución de la irritabilidad que ocasiona la nicotina, que se ve no sólo en fumadores en abstinencia, podría ser relevante.
4. La nicotina parece aportar más a las personas depresivas, pudiendo ser en ellas más reforzadora. Como se ha señalado, la evidencia epidemiológica muestra que estados anímicos depresivos se asocian con la presencia de dependencia nicotínica; a la par, la sintomatología depresiva aumenta durante la abstinencia nicotínica, siendo citada como razón para la recaída.
5. La utilización del consumo como distractor en situaciones de estrés o como mecanismo de afrontamiento en situaciones de estado de ánimo negativo.
6. La capacidad de alterar el apetito y suprimir el aumento de peso.
7. Fumar puede producir un alivio inmediato de la sintomatología de abstinencia, aunque ésta no sea muy manifiesta; al liberar de una situación desagradable, puede ejercer una notable influencia reforzadora (reforzamiento negativo). Si bien este factor carece de importancia en muchas personas, en bastantes otras puede ser importante, por haber condicionado la conducta de búsqueda a la presencia o la paliación de algún síntoma de abstinencia.

En cualquier caso, todos estos reforzadores no primarios pueden contribuir al valor instrumental de la conducta de fumar, y como tales han de ser tenidos en cuenta a la hora del abordaje del consumo.

2.5. RECEPTORES NICOTÍNICOS

A nivel celular, la nicotina produce excitación por producir la apertura de un determinado tipo de canales iónicos, denominados receptores colinérgicos nicotínicos (Figura 3). El receptor nicotínico es un canal de cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) que, en estado de activación, permite el paso de estos iones. Como todos los canales, puede estar cerrado, abierto o desensibilizado. A diferencia de otros canales iónicos, que se activan por cambios de voltaje, los receptores nicotínicos son receptor-dependientes: son activados de manera estereo-específica por sustancias químicas, al igual que ocurre con otros canales/receptores con los que existe gran homología (parecido en la secuencia), como el GABA-A, 5HT_3 y glicina (Shahsavari y cols., 2016).

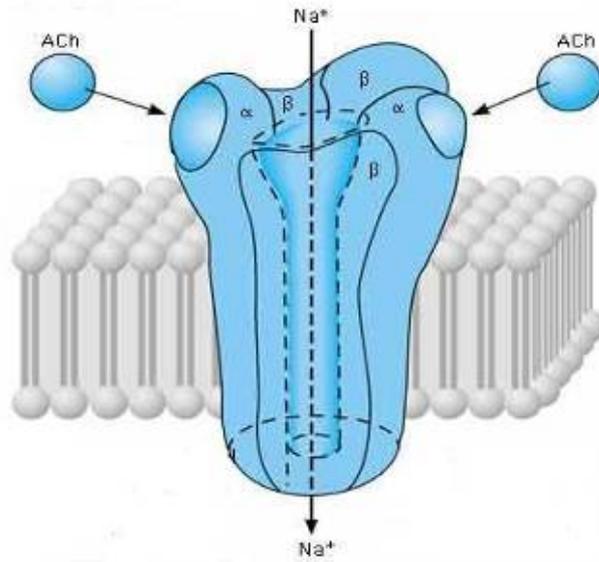


Figura 3. Vista sagital esquemática del canal iónico de cationes formado por el receptor colinérgico nicotínico neuronal típico. Las flechas señalan los dos lugares de fijación de nicotina y acetilcolina, ACh.

La nicotina actúa fijándose a estos receptores comportándose como agonista, pero al tardar en disociarse de ellos, los desensibiliza (comportándose como un antagonista) (Figura 4).

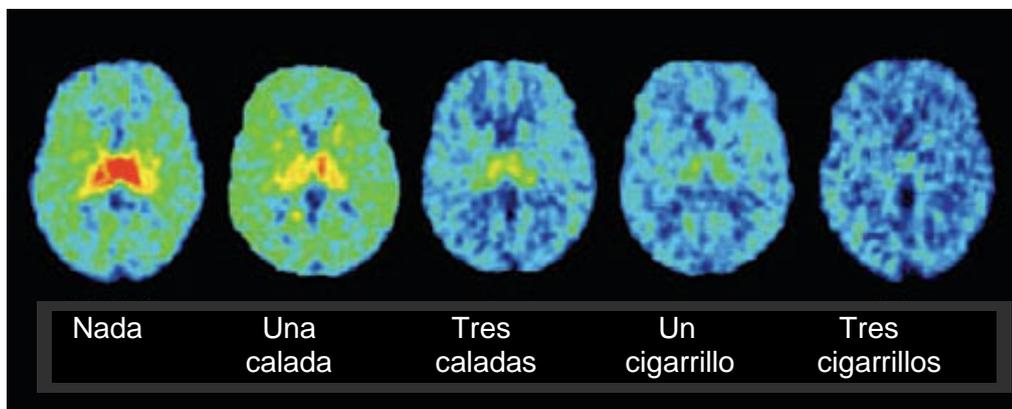


Figura 4. Ocupación cerebral de los receptores nicotínicos tras no fumar nada y fumar entre una calada y tres cigarrillos. De izquierda a derecha se ve cómo la nicotina va ocupando los receptores y desplazando al marcador radiactivo. El color rojo es manifestación de alto número de receptores “libres”; le siguen por este orden: el amarillo, el verde, el azul y el morado, color que indica que o que no hay receptores o que están todos ocupados por la nicotina (Brody y cols., 2009).

El incremento de receptores nicotínicos (*up-regulation*) que se observa en los cerebros de quien ha fumado (Figura 5) sugiere que el efecto global -quizá no el más relevante- de la nicotina es una acción como antagonista (Sharma y Brody, 2009). Existen dos tipos de receptores nicotínicos: los

neuronales (presentes en los ganglios vegetativos, médula adrenal y SNC) y los musculares (presentes en la placa motriz). Los neuronales son responsables tanto de los efectos psicoactivos y adictividad de la nicotina, como de su toxicidad cardiovascular. Están ampliamente distribuidos en todas las áreas cerebrales con inervación colinérgica y son de localización preferentemente presináptica. Pueden potenciar y facilitar la propia secreción de acetilcolina, o la de glutamato y noradrenalina.

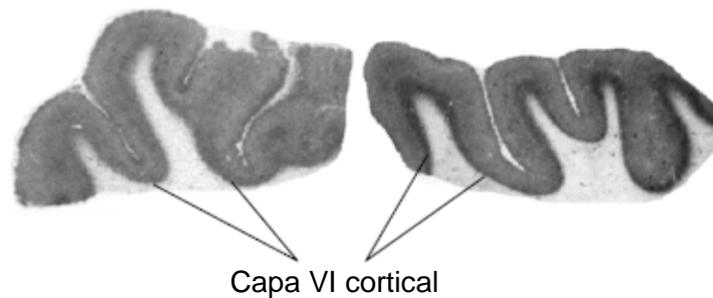


Figura 5. Auto-radiogramas cerebrales de una persona no fumadora (izq.) y una fumadora (der.). Se aprecia una mayor densidad óptica, que implica un incremento en el número de receptores nicotínicos (Buisson y Bertrand., 2002).

Cada receptor está formado por 5 proteínas independientes o subunidades. Estas subunidades suelen ser diferentes entre sí (receptor heteromérico), aunque en algunos casos son iguales (receptor homomérico) (figura 6). Los receptores nicotínicos neuronales están compuestos por subunidades α y β con distintos patrones de expresión en cada conjuntos de neuronas. En vertebrados se han identificado 11 genes que codifican para las diferentes subunidades: 8 codifican a subunidades α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y 3 a subunidades β ($\beta 2$ - $\beta 4$) (Terry y cols., 2015; Wu y cols., 2016).

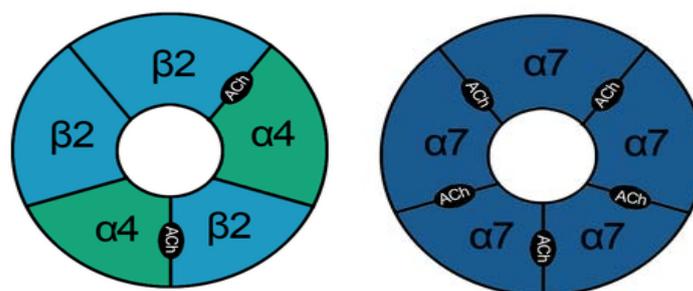


Figura 6. Esquema cenital simplificado de los principales receptores nicotínicos cerebrales: el heteromérico $\alpha 4 \beta 2$ y el homomérico $\alpha 7$ (con 2 y 5 lugares de fijación para nicotina, respectivamente).

Las 5 subunidades de cada receptor se combinan en la membrana celular y forman el canal. Cada subunidad atraviesa cuatro veces la membrana (presenta 4 dominios transmembrana). Estos dominios son la parte más conservada –la que menos varía– en los diversos receptores y

en las diversas especies. De los cuatro dominios el más importante es el 2 (M2 o TM2), que está compuesto de aminoácidos cargados y es la que forma el interior del canal iónico (Figura 7).

Aunque en teoría las posibles combinaciones de receptores nicotínicos son varios miles, en la práctica sólo se han descrito unos 20 receptores nicotínicos distintos: el más abundante es el heteromérico $\alpha 4\beta 2$ (3 subunidades $\beta 2$ y 2 $\alpha 4$), que representa más del 90% de los sitios de fijación de alta afinidad; también existen receptores homómeros como el $\alpha 7$, evolutivamente más antiguos; en los ganglios autónomos, los receptores están conformados por subunidades $\alpha 3\beta 4$ junto con subunidades $\alpha 3\alpha 5\beta 4$ (Terry y cols., 2015; Wu y cols., 2016).

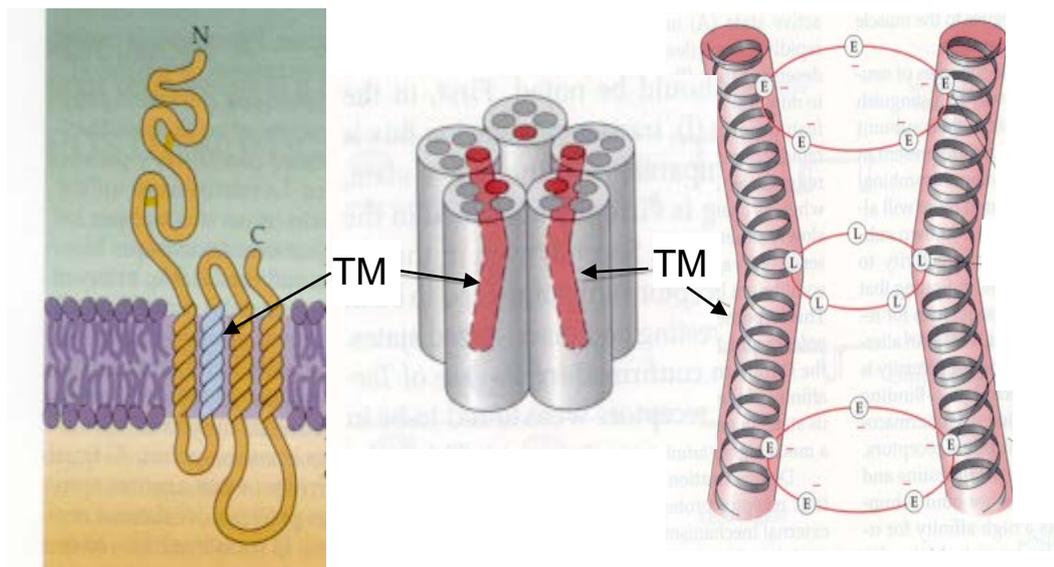


Figura 7. Izquierda: corte sagital de la membrana celular en la que una subunidad con sus cuatro dominios transmembrana. Centro: Vista cenital simplificada de las cinco subunidades que forman el canal iónico, cada una con sus cuatro dominios transmembrana, en la que el segundo (TM2) está marcado en rojo. Derecha: Canal iónico; las hélices muestran dos TM2 (los otros tres se han eliminado para mejor comprensión). Las cinco L representan cada una a un aminoácido lisina (cargado negativamente), presente en los 5 dominios y cuya rotación estructural permite el paso de cationes.

Acetilcolina y nicotina poseen una gran afinidad por los receptores $\alpha 4\beta 2$, que se desensibilizan de forma muy lenta. En contraposición, tienen poca afinidad por los receptores $\alpha 7$, que se desensibilizan muy rápido. Los $\alpha 7$ son abundantes en el hipocampo y en el cortex prefrontal (estructuras importantes en la cognición). En la actualidad son una potencial diana para el tratamiento del Alzheimer y la esquizofrenia, trastornos en los que se han descrito déficits en el funcionamiento de este receptor. Los agonistas de los receptores $\alpha 7$ mejoran tanto la memoria como el aprendizaje en los mamíferos (Bertrand y cols., 2015; Terry y cols., 2015).

La diferencia en composición de subunidades de los receptores nicotínicos neuronales les confiere distintas propiedades electrofisiológicas (diferentes conductancias para el sodio y el calcio) y

farmacológicas (diferente sensibilidad a los distintos agonistas). La diferente distribución cerebral multiplica las posibilidades de actuación farmacológica. La diversidad de receptores nicotínicos puede explicar los múltiples efectos de la nicotina en humanos y en el futuro podría ser objetivo de terapias específicas con agonistas o antagonistas (Henningfield, 2009; Iturriaga-Vásquez y cols., 2015).

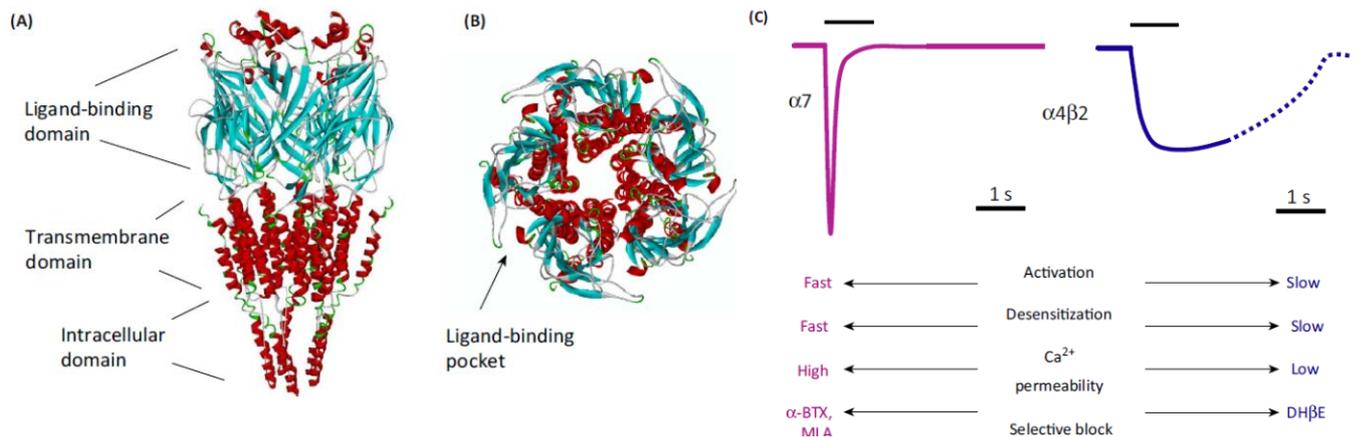


Figura 8. Estructura básica y propiedades funcionales del canal del receptor nicotínico $\alpha 7$ de la rata: A) vista lateral; B) vista cenital; C) sus propiedades electrofisiológicas y farmacológicas comparadas con el receptor $\alpha 4\beta 2$ (Dineley y cols., 2015).

3. TRASTORNOS MENTALES

3.1 ESQUIZOFRENIA

Los pacientes con esquizofrenia tienen la mayor tasa de tabaquismo de todos los grupos de pacientes psiquiátricos (Fiore y cols., 2008), con cifras descritas de hasta 88% en sujetos ambulatorios, y de más del 90% en los sujetos crónicos institucionalizados (De Leon y Díaz, 2005).

La esquizofrenia incrementa el riesgo de ser fumador más que otras patologías mentales severas incluyendo los trastornos afectivos, algo que se observa incluso tras realizar las correcciones estadísticas necesarias para la asociación entre tabaquismo y alcohol, tabaquismo y drogas de abuso, y tabaquismo y tratamiento antipsicótico. Las tasas de consumo de tabaco están asociadas con el grado de patología y funcionalidad. Los grados más altos de dependencia y el menor abandono del consumo de tabaco también se asocian con menores niveles de funcionamiento y grados más altos de psicopatología. Los pacientes esquizofrénicos consumen 10-12 cig/d más que los controles sin patología mental, usan con mayor frecuencia cigarrillos con alto contenido en nicotina, obteniendo más nicotina en cada calada y fumándolos hasta el final (aubin y cols., 2012).

Por la asociación entre el contenido de nicotina y el de alquitrán y por la intensidad del consumo, estos pacientes tienen, por tanto, una menor esperanza de vida que la población general, y se piensa que fumar de forma crónica es el factor que más contribuye, incrementando el riesgo de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, sobre todo entre personas de entre 35 a 54 años (Minichino y cols., 2013).

Entre las diversas teorías que intentan describir o explicar la relación entre nicotina y esquizofrenia está la llamada *hipótesis de la auto-medicación*. Se ha postulado que, en cierto sentido y en cierto grado, fumar podría ser un intento de automedicación. La descripción más completa de esta hipótesis en pacientes con esquizofrenia la resume una revisión (Manzella y cols., 2015) en la que, además de reseñar que en adicciones toda hipótesis de automedicación es bastante

tautológica, señala como posibles efectos positivos del fumar en la esquizofrenia la mejora de los aspectos cognitivos, ayuda a la relajación, cierta acción antidepresiva, mejoría de algunos síntomas psicóticos y reducción de los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos.

Creerse acríticamente la hipótesis de automedicación tiene además una faceta negativa: debido a la imagen determinista que transmite del uso del tabaco en estos pacientes, muchos profesionales sanitarios tienden a asumir el tabaquismo como algo inherente en los pacientes con trastornos mentales, sin plantearse seriamente la conveniencia de la cesación del consumo y, menos aún, del abordaje conjunto de ambas patologías.

Dado que la mayoría de las personas esquizofrénicas comienza a fumar antes del inicio de la enfermedad, se ha postulado la *hipótesis de la vulnerabilidad común*, que supone la existencia de unos factores de vulnerabilidad que serían comunes tanto a la predisposición de padecer esquizofrenia como a la predisposición de la adicción tabáquica, lo que explicaría el alto grado de coexistencia de ambas patologías (De Leon y Díaz, 2005).

Dentro de los efectos del consumo de tabaco, se sabe que fumar normaliza transitoriamente los déficits observados en la onda P50 auditiva. Esta anomalía electrofisiológica se relaciona con una reducción del tamaño del hipocampo en pacientes esquizofrénicos y a una disminución en el número de los receptores $\alpha 7$ en las interneuronas inhibitoras gabérgicas (figura 9). También se ha encontrado este defecto en familiares de estos pacientes y se ha visto que es reversible dando nicotina y clozapina, pero no haloperidol (Minichino y cols., 2013).

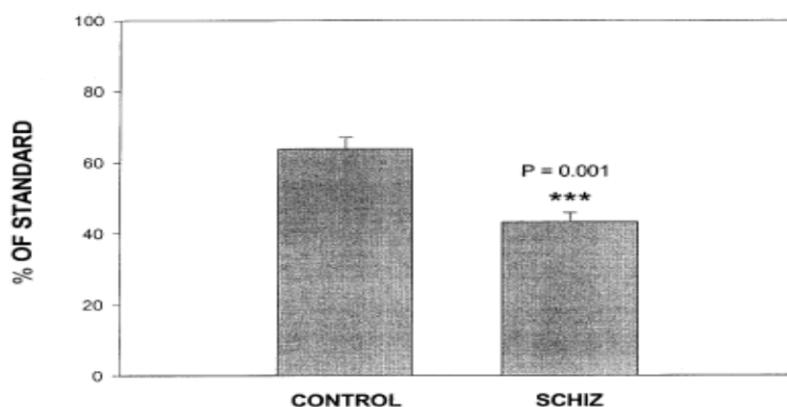


Figura 9. Menor número de receptores nicotínicos $\alpha 7$ en el hipocampo de personas esquizofrénicas en comparación con las personas control

De hecho, en este tipo de pacientes se ha encontrado un polimorfismo en el locus 15q13-14 en el *CHRNA7*, que es precisamente donde se encuentra el gen de los receptores $\alpha 7$. Estudios sobre sincronización auditiva (usando potenciales auditivos P50) han encontrado déficits asociados a la esquizofrenia. La administración sistémica de PAMs (moduladores alostéricos

positivos) tipo 2 de los receptores $\alpha 7$ (PNU-120596 o JNJ1930942) mejoran la sincronización auditiva. Además, diversos ensayos clínicos defienden el uso de agonistas $\alpha 7$ para tratar los déficits cognitivos de la esquizofrenia. Por ejemplo, en un estudio de cohortes en pacientes esquizofrénicos los déficits cognitivos y sensoriales mejoraron con la administración de agonistas parciales $\alpha 7$ GTS-21, DMXB-Ay EVP-6124 (Preskorn y cols., 2014).

Se ha postulado que la menor concentración de receptores nicotínicos $\alpha 7$ en cerebros de personas esquizofrénicas podría tener que ver con su conducta de fumar, ya que en ratas se observa que el bloqueo de los $\alpha 7$ (con ArIB) aumenta la autoadministración de nicotina en la corteza del núcleo accumbens; en cambio, la administración de agonista (PNU 282987) produce el efecto contrario (figura 10)

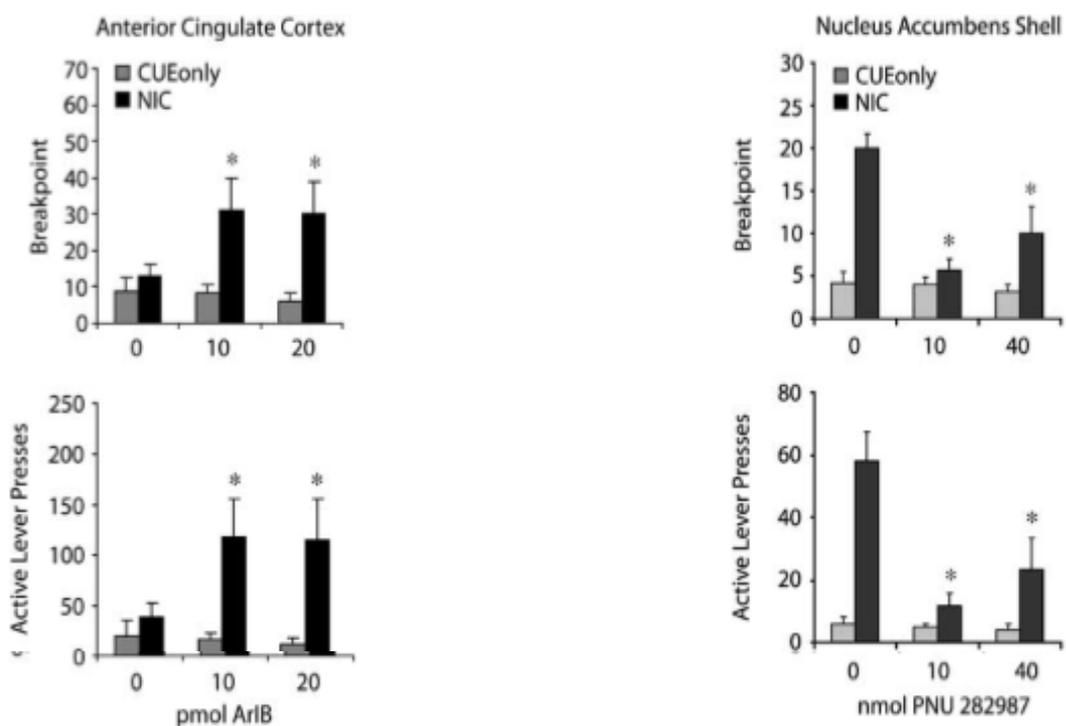


Figura 10. Efecto de la administración de un antagonista (izquierda) y de un agonista (derecha) de los receptores $\alpha 7$ en la conducta de auto-administración de nicotina en ratas.

Esto hace suponer que otros ligandos que actúen en los receptores nicotínicos y que mitigasen esos síntomas de igual forma que lo hace la nicotina, podrían ser útiles clínicamente, ya sin los efectos adversos del tabaco. De hecho, el agonista parcial vareniclina mejora la cognición en pacientes esquizofrénicos aunque no está claro aún cuál de los subtipos de receptores nicotínicos está involucrado, si los $\alpha 4\beta 2$ donde actúa como agonista parcial o los $\alpha 7$ donde actúa como agonista puro (Dineley y cols., 2015).

Se ha postulado que los agonistas y PAMs (moduladores alostéricos positivos) $\alpha 7$ podrían ser

de utilidad en un futuro para el tratamiento de la esquizofrenia. Faltan aún por determinar los mecanismos por los que se producen los déficit neuronales asociados a la esquizofrenia y aquellos por los que los $\alpha 7$ mejoran la cognición (Dineley y cols., 2015).

Además de las hipótesis de la automedicación y de la vulnerabilidad común, otros factores no específicos o sociales podrían favorecer el consumo de tabaco en estos pacientes, como son el bajo nivel social y educacional, así como la utilización del tabaco como un medio de combatir el aburrimiento en pacientes con una vida social muy restringida. Si ya en la población general son importantes efectos como la relajación, el aporte de placer y la disminución de ansiedad y depresión, es fácil imaginar su mayor relevancia en la vida de muchas de estas personas que, además de su sintomatología, pueden presentar menores habilidades sociales y relaciones interpersonales, así como un menor número de fuentes de placer y satisfacción. Esto explicaría la mayor funcionalidad –o valor instrumental- del consumo y el bajo nivel de motivación por el cese tabáquico que estos pacientes presentaban en el pasado (Morris y cols., 2009).

Un factor adicional muy importante es la falta de presión social para conseguir la cesación. El entorno que les rodea influye en que estos pacientes fumen o no (Ayesta y Rodríguez, 2007). Por ejemplo, ser tratado en centros especiales para trastornos mentales podría favorecer el inicio de este hábito, dado que los profesionales podrían consentírselo de una manera implícita o incluso explícita.

En general no se encuentran evidencias de cambios significativos en síntomas psicóticos durante la abstinencia, sugiriendo la seguridad de la cesación del consumo de tabaco en la esquizofrenia (Ragg y cols., 2013). Aun así, como ya se ha indicado previamente conviene monitorizar más estrechamente la evolución de estos pacientes.

A su vez, los medicamentos usados para tratar este trastorno, como antipsicóticos o antiepilépticos podrían aumentar las probabilidades de desarrollar dependencia al tabaco por un aumento en la función instrumental del consumo. En la esquizofrenia por ejemplo, se observa que la nicotina mitiga algunos de los efectos secundarios derivados de los antipsicóticos, mejorando además la atención y la memoria (Morris y cols., 2009). Algunos medicamentos también alteran el metabolismo de la nicotina, por lo que aquellas personas en las que el metabolismo fuera más rápido quizá necesitarían fumar más cantidad o tal vez serían fumadores más compulsivos. Es el caso de la carbamazepina, que puede inducir el metabolismo de la nicotina a través del citocromo p450 por la enzima CYP2A6 (Heffner y cols., 2009).

El humo del tabaco contiene hidrocarburos policíclicos aromáticos que son activadores de la enzima CYP1A2, que es responsable del metabolismo de algunos fármacos antipsicóticos y de otros psicotropos habitualmente usados para el tratamiento de los pacientes con patología psiquiátrica. Los niveles de estos fármacos en suero son menores en fumadores que en no fumadores. Los fármacos más afectados son los antipsicóticos típicos y atípicos y también algunas benzodiazepinas (Dessai y cols., 2001). Los niveles más bajos en suero de antipsicóticos en pacientes fumadores con esquizofrenia pueden explicar que experimenten menor efecto antipsicótico que los no fumadores.

Alternativamente, los medicamentos utilizados para el tratamiento del trastorno psiquiátrico pueden influir la sintomatología que se asocia a la cesación de tabaco. Se ha descrito que la olanzapina disminuye el *craving* y otros síntomas de abstinencia a la nicotina (Rohsenow y cols., 2008). Así mismo, es bien conocido el efecto de disminución del consumo de tabaco en pacientes esquizofrénicos que son tratados con clozapina, habiendo autores que refieren una mejora de las tasas de abstinencia en pacientes que estaban tomando antipsicóticos atípicos para su esquizofrenia en comparación con los que tomaban antipsicóticos clásicos (McEvoy y cols., 1995), si bien hay discrepancia en la bibliografía al respecto (Wu y cols., 2013).

Esta posible influencia de los tratamientos psiquiátricos en la conducta de uso del tabaco debe ser tomada en cuenta en aquellos pacientes psiquiátricos que quieran realizar un intento de abandonar el tabaco.

3.2. DEPRESIÓN

El consumo de tabaco es más alto en las personas con trastornos depresivos en comparación con la población general. Se ha descrito que aproximadamente el 60% de las personas con historia de trastornos depresivos son o han sido fumadores en algún momento de su vida (Grant y cols., 2004) y que las personas fumadoras que puntúan alto en las escalas de dependencia a la nicotina tienen el doble de probabilidades de haber tenido problemas de depresión en el pasado que quienes puntúan bajo en estas escalas (Breslau y cols., 2004).

Sin embargo, a finales del siglo XX se extendió la idea de que el abandono del consumo del tabaco podría exacerbar la sintomatología depresiva, en parte basado en estudios que analizaban la cesación tabáquica sin un adecuado grupo control (Hughes, 2007; Mendelsohn, 2012).

La evidencia disponible sobre las tasas de abandono del consumo de tabaco en personas fumadoras con historia o curso actual de un trastorno depresivo es variada. Algunos estudios han encontrado que cuando se ajusta la probabilidad de dejar de fumar con un conjunto de factores (número de cigarrillos fumados, puntuación en los test de dependencia, edad de inicio, intentos previos), la presencia de un diagnóstico depresivo en la historia del paciente no se asocia con una menor tasa de recaída (Stepankova y cols., 2013). Sin embargo, en general tienden a encontrarse diferencias, como señala la Guía Americana (Fiore y cols., 2008; ver Veiga, 2016). No se ha encontrado que las personas fumadoras con depresión estén menos motivadas para dejar de fumar (Wilhelm y cols., 2003; Prochaska, 2011).

Entre las personas fumadoras que buscan ayuda para dejar de fumar, las mujeres tienen mayor probabilidad de tener historia de algún trastorno depresivo; también tienen mayor riesgo de referir sintomatología de abstinencia más intensa (incluida la sintomatología depresiva) durante los intentos de abandono (Croghan y cols., 2009; Weinberger y cols., 2013). En el caso de los varones con historia o curso actual de un trastorno depresivo, en comparación con aquellos que no poseen ese diagnóstico, está descrito que fuman mayor cantidad de cigarrillos y son más dependientes (Stepankova y cols., 2013).

3.2.1 Por qué la gente con depresión fuma más

Diversas razones podrían explicar las altas tasas de personas fumadoras que tienen depresión (Mendelsohn, 2012). Estas incluyen:

- Factores genéticos compartidos: existen estudios en gemelos que evidencian que estos genes les predisponen tanto a sufrir depresión como a comenzar con el hábito tabáquico.
- Influencias ambientales compartidas: tanto el estrés como los problemas de tipo social pueden desencadenar ambos comportamientos.
- Automedicación: fumar tabaco presenta algunas propiedades antidepresivas (por su efecto inhibidor de monoamino-oxidasa, IMAO), por lo que algunos pacientes depresivos podrían usar el tabaco para aliviar los síntomas. La nicotina incrementa también la biodisponibilidad de aminas cerebrales, actuando de manera en cierto modo similar a otros antidepresivos. Además la nicotina puede mejorar la atención y la función cognitiva, reducir el estrés y actuar como una distracción (Berlin y Anthenelli, 2001; Heffner y cols., 2011).

La nicotina no tiene de por sí actividad inhibitoria monoaminoxidasa, pero el tabaco contie-

ne componentes que sí ejercen esta función. MAO-A y MAO-B son las enzimas implicadas en la degradación de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, serotonina y noradrenalina). Entre los fumadores la actividad de estas enzimas está disminuida tanto en el cerebro como en los órganos periféricos (Dome y cols., 2010) (figura 11).

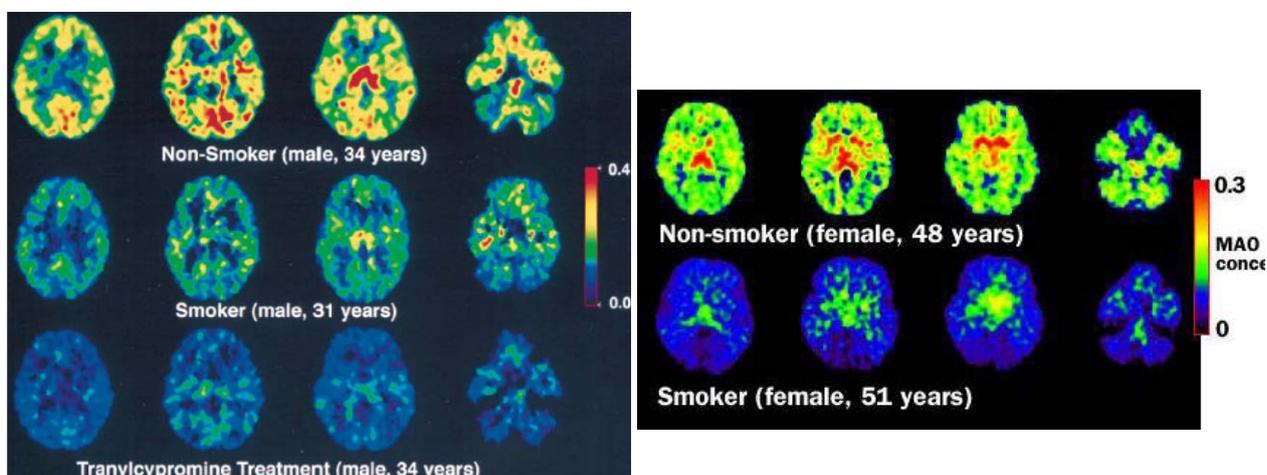


Figura 11. Reducción de la MAO A (izquierda) y de la MAO B (derecha) en pacientes fumadores (Fowler y cols., 1996a; 1996b)

Tanto la alta como la baja actividad de la MAO es un factor de riesgo para empezar a fumar (Harro y cols., 2004); así la disminución de la actividad MAO en los fumadores podría no tener un origen genético.

Diversos estudios han comprobado que la disminución de la actividad MAO en fumadores es reversible cuando dejan de fumar (Fowler y cols., 1996a; Harro y cols., 2004; Van Amsterdam y cols., 2006).

Así mismo, diversos estudios experimentales (Van Amsterdam y cols., 2006; Lewis y cols., 2007) han descrito que la autoadministración de nicotina aumenta significativamente al dar un tratamiento IMAO previo.

Dado que la terapia sustitutiva con nicotina reduce los efectos negativos asociados a la sintomatología de abstinencia en la cesación tabáquica, entre los que se encuentra el estado de ánimo, la nicotina *per se* podría tener revertir parte de la sintomatología depresiva de abstinencia, sintomatología quizá sea mayor en quienes padecen un trastorno depresivo.

Otra acción con potencial valor instrumental es su capacidad de mejorar la función cognitiva,

incluyendo la atención, aunque parte de estos efectos pueden ser resultado de expectativas influenciadas.

-Causalidad bidireccional: adultos jóvenes con una historia de depresión son tres veces más propensos a empezar a fumar que aquellos que no han tenido nunca un episodio depresivo. Aunque también existe la evidencia de que fumar de forma crónica incrementa el riesgo de sufrir depresión por diversos cambios en la neurofisiología de esa persona (Weinberger y cols., 2013).

3.2.2 Depresión después de dejar de fumar

El humor depresivo forma parte del síndrome de abstinencia a la nicotina y es un síntoma común durante las dos semanas posteriores a dejar de fumar. La sensación de tristeza o desánimo tras la cesación tabáquica puede ser debida a varias causas.

La primera es la falta de nicotina: la cesación en el consumo de cualquier psicoestimulante (cocaína, anfetamina, cafeína o nicotina) produce después y de manera transitoria sintomatología depresiva detectable en cuestionarios. Por otra parte, la extinción de cualquier conducta arraigada o a la que se estaba acostumbrado puede dar lugar a un proceso de duelo, en principio también transitorio. Las conductas de evitación que se aconsejan para los primeros días (no tomar café con los colegas, no salir con las amistades,...) también pueden dar lugar a vacíos insospechados, sobre todo si se prolongan en el tiempo. Y en ocasiones las tristezas pueden ser consecuencia de expectativas previas desproporcionadas: algunos obstáculos o dificultades *normales* se perciben como mayores de lo que son (Ayesta y Rodríguez, 2007).

Sin embargo, estos estados de ánimo depresivos transitorios no tienen por qué asociarse -y no se asocian habitualmente- con episodios de depresión mayor. En éstos los síntomas tienden a aparecer dos-tres semanas después de la cesación, aunque es posible que ya se percibieran algunos de los indicados en el párrafo previo.

En relación con el estado de ánimo, varios estudios muestran que personas fumadoras con depresión experimentan peores estados de ánimo cuando dejan de fumar, y esto les lleva a mayores tasas de recaída. Las personas fumadoras con una historia de depresión tienen el doble de probabilidades de desarrollar una depresión mayor en los primeros doce meses después de dejarlo. En una revisión de siete estudios se ha visto que la incidencia de depresión

mayor al dejar de fumar es de 0-14% en todas las personas fumadoras y del 3-24% en las que han tenido algún episodio depresivo (Hughes, 2007).

Aunque Glassman y cols. (2001) refirieron un incremento en los episodios de depresión mayor mayor en los primeros meses tras la cesación tabáquica, su estudio ha sido criticado metodológicamente y en la actualidad la evidencia tiende a mostrar que la sintomatología depresiva mejora con la cesación tabáquica (Grover y cols., 2012; Khaled y cols., 2012; Ragg y cols., 2013; Taylor y cols., 2014), siendo bastante unánime al respecto.

3.3 TRASTORNO BIPOLAR

Diversas estimaciones indican que la prevalencia de consumo de tabaco de la población con trastorno bipolar varía entre un 30% y un 70% (González y cols., 1998; Waxmonsky y cols., 2005; McEachin y cols., 2010). Un metanálisis reciente encuentra que en 49 de 51 estudios de 16 países la prevalencia de consumo de tabaco era mayor en el caso de los pacientes con trastorno bipolar, en comparación con la población general: estiman que la probabilidad de que un paciente con trastorno bipolar sea fumador es 3,5 veces mayor que la de la población general (Jackson y cols., 2015).

La revisión de Jackson y cols. (2015) encuentra que las personas fumadoras con trastorno bipolar son más dependientes que la media de la población general. En relación con las tasas de cesación, 14 estudios de 7 países encontraron porcentajes significativamente más bajos en pacientes con trastorno bipolar, en comparación con la población general.

Las tasas de cesación tabáquica poblacionales (Schroeder & Morris, 2010) y tras tratamiento (Veiga, 2016) son de las más bajas que se encuentran en quienes padecen un trastornos psiquiátricos, estando alrededor del 15%.

Tabla 2. Consumo de tabaco y tasas de abstinencia según la presencia de trastorno psiquiátrico en EEUU (Schroeder y Morris, 2010)

	Prevalencia (%)	Fumador actual (%)	Prevalencia Vida Fumador (%)	Tasas de abandono del tabaco (%)
Ningún trastorno psiquiátrico	50.7	22.5	39.1	42.5
Trastornos de ansiedad				
Fobia social	12.5	35.9	54.0	33.4
Trastorno por estrés postraumático	6.4	45.3	63.3	28.4
Agorafobia	5.4	38.4	58.9	34.5
Trastorno de ansiedad generalizado	4.8	46.0	68.4	32.7
Trastorno de pánico	3.4	35.9	61.3	41.4
Trastornos de humor				
Depresión Mayor	16.9	36.6	59.0	38.1
Distimia	6.8	37.8	60.0	37.0
Trastorno bipolar	1.6	68.8	82.5	16.6
Trastorno psicótico (no afectivo)	0.6	49.4	67.9	27.2

Los mecanismos que subyacen en la co-ocurrencia de ambos trastornos son multifactoriales y complejos e incluyen tanto factores genéticos como ambientales, así como interacciones entre ellos. En cuanto a los riesgos genéticos compartidos, se han identificado varios genes candidatos que se superponen para trastorno bipolar y el tabaquismo, incluidos los genes que codifican la catecol-O-metiltransferasa (COMT), el transportador de dopamina y el transportador de serotonina (Heffner y cols., 2011).

Estudios funcionales de resonancia magnética en pacientes con trastornos bipolar han encontrado aumentos en la activación de regiones implicadas en la regulación emocional en la vía cortico-límbica (corteza prefrontal, cortex cingulado anterior, amígdala, tálamo y estriado). En pacientes con dependencia a la nicotina sin padecer trastorno bipolar también se observan diferencias en la activación de estas vías en estudios con resonancia magnética funcional (Cerulo y cols., 2009).

Algunos factores medioambientales, como el abuso y maltrato en la infancia, pueden también contribuir a la coexistencia de ambas patologías. Lo mismo se observa con el consumo de alcohol y otro tipo de sustancias ilícitas, que se asocian con la dependencia a la nicotina así como en el inicio del trastorno bipolar (Heffner y cols., 2011).

Una explicación a las elevadas tasas de bipolares que fuman podría ser que los síntomas de este tipo de trastorno podrían incrementar el riesgo de iniciar o mantener el hábito tabáquico. Otra hipótesis podría ser que el hecho de fumar incrementa el riesgo de desarrollar trastorno bipolar, por ejemplo; fumar podría conducir a alteraciones en la neurofisiología que desenmascararían una vulnerabilidad a padecer episodios afectivos (Minichino y cols., 2013; Waxmonsky y cols., 2005).

Otra posible explicación acerca de las altas tasas de fumadores con trastorno bipolar podría ser que fumar incrementa el riesgo de desarrollar trastorno bipolar. Fumar podría dar lugar a alteraciones neurofisiológicas que subyacen y hacen más vulnerables a los episodios afectivos. Estudios clínicos y preclínicos sugieren que la exposición crónica a la nicotina podría incrementar el riesgo de desarrollar depresión mediante la desensibilización de los receptores nicotínicos de acetilcolina en el sistema límbico. Se ha propuesto también que la exposición crónica a la nicotina podría inducir depresión a través de su acción en la vía serotoninérgica en el hipocampo, aunque los fumadores están protegidos de estos efectos mientras que sigan fumando (Aubin y cols., 2012).

3.4 TRASTORNO DE ANSIEDAD

La prevalencia de consumo de tabaco en personas con trastornos de ansiedad es mayor que la población general, con estudios que indican que ésta varía en función del tipo de trastorno, en un rango que va del 30% en el caso de la fobia social al 55% en el trastorno de ansiedad generalizado (Laviolette y van der Kooy, 2004; Fluharty y cols., 2016).

A pesar de que existen teorías explicativas e información epidemiológica sobre la relación entre el consumo de tabaco y los trastornos de ansiedad, existen pocos ensayos clínicos que hayan explorado esta relación de manera exhaustiva (Zvolensky y cols., 2004, 2005). Esta ausencia de estudios es sorprendente, ya que entre el 15% y el 25% de las personas fumadoras han tenido, al menos, un trastorno de ansiedad a lo largo de su vida.

Al igual que sucede con la depresión y la esquizofrenia, la investigación epidemiológica muestra que los trastornos de ansiedad son más comunes entre la población fumadora. De hecho, los trastornos de ansiedad podrían ser tan prevalentes entre las personas fumadoras como lo es la depresión (John y cols., 2004; Ziedonis y cols., 2008; Fluharty y cols., 2016). Estos estudios

plantean que la ansiedad estaría más relacionada con el tabaquismo que la propia depresión; y que estos trastornos podrían ayudar en la transición del consumo de tabaco a la dependencia (Breslau y cols., 2004).

En relación con las tasas de abstinencia, la evidencia disponible es contradictoria (Fluharty y cols., 2016)). En general, los estudios indican que las personas fumadoras con trastornos de ansiedad comórbidos tienen tasas de abstinencia peores. Se ha descrito, por ejemplo, que las personas fumadoras que cumplían criterios diagnósticos de trastorno de ansiedad (valorado en entrevista clínica) puntuaban también en niveles altos en las escalas de dependencia y tenían menos probabilidades que otras personas fumadoras de estar abstinentes a las 8 semanas y 6 meses después de haberlo dejado (Lasser y cols., 2000, Zvolensky y cols., 2008); sin embargo, hay otros estudios que señalan mejores tasas de abandono (Breslau y cols., 2004; John y cols., 2004).

Como se ha señalado previamente, las personas fumadoras suelen referir que fumar les tranquiliza y que los cigarrillos les ayudan a solventar el estrés, regular su estado de ánimo e, incluso, mejorar sus capacidades cognitivas. Sin embargo, muy pocos datos sugieren que -salvo a muy corto plazo- se consiga una disminución del estrés: las personas fumadoras siempre puntúan más en las escalas de estrés; así mismo, salvo que recaigan, el estrés percibido siempre es menor en personas ex-fumadoras que en fumadoras. De hecho, al dejar de fumar los niveles de estrés de las personas fumadoras bajan al nivel de las no fumadoras. Por ello, actualmente se considera que la nicotina no es ansiolítica y que fumar es, en todo caso, un inductor de estrés (McDermott y cols., 2013). Los efectos “tranquilizantes” pueden más bien atribuirse a distracción emparejada, a reversión de sintomatología leve de abstinencia o a procesos similares a los de trastornos impulsivos (como onicofagia o tricotilomanía) (Martín y cols., 2012a).

Ciertos estudios indican que fumar, en comparación con no fumar, se asocia a más síntomas de pánico. Esta asociación puede ser debida a ciertos factores predisponentes como factores genéticos o tendencia a experimentar estados afectivos negativos, predisponiendo por tanto a estas personas tanto a fumar como a presentar trastornos de ansiedad (tabla 3) (Johnson y cols., 2000).

Tabla 3. Asociación entre el consumo de tabaco en adolescente y presencia de trastornos de ansiedad seis años más tarde (Johnson y cols., 2000).

	Fum.	No fum.
Agorafobia	10,3%	1,8%
T.A Generalizada	20,5%	3,7%
Trastorno de pánico	7,7%	0,6%

Estos datos corroboran lo encontrado en otro estudio epidemiológico con una muestra de 5418 adolescentes en donde se observó que fumar multiplica 4 veces el riesgo de padecer ataques de pánico en aquellos sin ataque de pánico previo, apreciándose también que los ex-fumadores al inicio del estudio no tenían aumentado el riesgo (Breslau & Klein., 1999).

Se piensa que deben existir mediadores neurobiológicos importantes comunes entre el trastorno por estrés postraumático (TEPT) y la dependencia a la nicotina. El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal es un sistema que está involucrado en el desarrollo de la tolerancia a la nicotina. El cortisol es producido en respuesta a situaciones estresantes y se ha visto que responde también a la administración de la nicotina y la privación de esta (Minichino y cols., 2013).

Rasmusson y cols. (2006) han planteado la hipótesis de que las elevaciones de cortisol inducidas por diversos factores (por ejemplo, el estrés) mejoran tanto la tolerancia y sensibilización a los diferentes efectos de la nicotina, y pueden ayudar a explicar el aumento de consumo de tabaco en las personas con trastorno de estrés postraumático y otros trastornos de ansiedad. El aumento de la actividad del eje HPA puede ser consecuencia de una predisposición genética, el estrés, la exposición al trauma, o una interacción entre genes y medio ambiente (Aubin y cols., 2012).

Las personas con algún trastorno de ansiedad podrían iniciar y mantener el hábito tabáquico en un intento de auto-regular los episodios de angustia emocional que sufren. Por el contrario, el consumo de tabaco podría también los trastornos de ansiedad, como ya se ha señalado. La bidireccionalidad entre ambos trastornos no es algo que está aclarado (Fluharty y cols., 2016).

Tabla 4. Asociación entre el consumo y la cesación de tabaco asociado a dependencia o no y la presencia de trastornos de ansiedad o del ánimo (Grover y cols., 2012).

	Non-smoker	Current smoker, Not dependent	OR (95% CI)
Depression	6.04% (1444)	5.45% (300)	0.89 (0.78, 1.01)
Mania	1.23% (293)	1.14% (63)	0.93 (0.71, 1.23)
Panic disorder	0.36% (85)	0.40% (22)	1.12 (0.70, 1.79)
Generalized Anxiety Disorder	1.64% (393)	1.51% (83)	0.92 (0.72, 1.16)

	Current smoker, Dependent	OR (95% CI)
Depression	15.48% (1074)	3.05 (2.82, 3.31)
Mania	4.37% (303)	3.88 (3.34, 4.50)
Panic disorder	1.77% (123)	4.96 (3.88, 6.36)
Generalized Anxiety Disorder	4.93% (342)	3.34 (2.92, 3.84)

	Ex-smoker, Dependent	OR (95% CI)
	10.25% (136)	0.91 (0.76, 1.10)
	3.24% (43)	1.12 (0.81, 1.55)
	1.13% (15)	0.97 (0.56, 1.65)
	3.01% (40)	0.87 (0.62, 1.21)

3.5 TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

El consumo de tabaco se correlaciona significativamente con la probabilidad de desarrollar algún otro tipo de trastorno por uso de sustancias, así como con el agravamiento de adicciones ya existentes (Degenhardt y cols., 2001). La evidencia disponible apunta a que el consumo de tabaco utiliza las mismas vías neuronales que el alcohol, los opioides, la cocaína y el cannabis (Pierce y Kumaresan, 2006).

En los últimos tiempos, al contrario de lo que ha ocurrido en la población general donde la prevalencia de consumo de tabaco ha disminuido, en la población usuaria de otras sustancias no lo ha hecho (Shu y Cook, 2015). Ésta es además mucho más elevada, con cifras de prevalencia alrededor del 70%, así como el 75% de los que buscan tratamiento para la cocaína y el 82% de los sujetos con dependencia a opiáceos en tratamiento con metadona (Pinet y cols., 2012). Esta asociación está modulada por el nivel de dependencia de nicotina, siendo muy importante en los dependientes moderados-graves (Meier y cols., 2005).

Aunque muchas personas fumadoras con trastornos por uso de sustancias refieren estar motivados para dejar el tabaco (Sees y Clark, 1993), sus tasas de abandono suelen ser muy

bajas (alrededor del 12%) cuando se encuentran en la fase temprana de recuperación de la otra sustancia problema (Campbell y cols., 1995; Shu y Cook, 2015). Sin embargo, otros estudios señalan que las tasas de abandono del tabaco de pacientes con estos trastornos podrían acercarse a las de la población general si consiguen implicarse en programas de tratamiento (Weinberger y Sofuoglu, 2009; Okoli y Khara, 2014). De todos modos, tradicionalmente ha existido una cierta preocupación sobre si el abandono del consumo del tabaco en estos pacientes podría incrementar el riesgo de recaída en el consumo de alguna otra sustancia. Por este motivo y, fundamentalmente por priorizar, prefiere abordarse primero el consumo de la droga problema, de la sustancia que el paciente considera más prioritaria (Campbell y cols., 1995; Carreras y Quesada, 2012).

En resumen, a pesar de que las consecuencias del consumo de tabaco en estas personas son conocidas, el tratamiento de abandono del tabaco no suele ser una prioridad en las unidades de conductas adictivas cuando hay otra adicción de base, con el fin de evitar cualquier posible efecto negativo en su otra adicción. De este modo, en la práctica pocas personas fumadoras dejan de fumar cuando están centradas en abandonar su otra sustancia problema (Ziedonis y cols., 2008). Ésta se considera una práctica clave en cesación tabáquica: no empezar a tratar el consumo de tabaco hasta que no esté mínimamente estabilizado el trastorno psiquiátrico concomitante (Carreras y Quesada, 2012).

3.6. FUMAR Y SUICIDIO

Existe una estrecha relación entre fumar y comportamientos suicidas. Estudios epidemiológicos en población general y también en población psiquiátrica sugieren que fumar está asociado con un riesgo elevado de ideaciones e intentos de suicidio así como de suicidios consumados (Schneider y cols, 2009, 2014; Lucas y cols., 2013; Balbuena y Tempier, 2015).

Los primeros estudios prospectivos (Miller y cols., 2000; Iwasaki y cols., 2005) se realizaron con grandes muestras (50000 hombres y 300000 mujeres) y, después de controlar factores sociodemográficos, encontraron que fumar es un factor de riesgo para el suicidio consumado; sin embargo, no tuvieron en cuenta como factores confusores la presencia de depresión o intentos de suicidio previos, que son los factores con más peso. Otros estudios longitudinales (Hemmingsson y Kriebel, 2003) observaron que fumar es un factor de riesgo para el suicidio, pero que las

significaciones desaparecen tras ajustar por diversos factores de confusión (como diagnósticos psiquiátricos, bajo control emocional, consumo de alcohol o de otras sustancias psicoactivas).

Breslau y cols. (2005), en un estudio longitudinal y teniendo en cuenta los factores de confusión más importantes (conducta suicida previa y depresión actual o pasada), volvieron a encontrar una asociación positiva entre el consumo activo diario y los pensamientos o intentos de suicidio.

Una asociación entre consumo de tabaco y suicidio consumado se encontró en varones en un estudio de casos y controles en el que, entre otras variables, se ajustaba por trastorno psiquiátricos (Schneider y cols., 2005). Se ha descrito que fumar en la adolescencia temprana eleva el riesgo de suicidio consumado solo en varones, pero eleva el riesgo de tratamiento hospitalario por intentos de suicidio en ambos sexos (Riala y cols., 2007). En general, la asociación es siempre menos fuerte o inexistente en la mujeres (Schneider y cols., 2014).

Bronisch y cols. (2008) extendieron la asociación con intentos e ideaciones previas de suicidio a fumadores ocasionales, fumadores regulares no dependientes y fumadores dependientes.

En parte de los estudios comentados (como Balbuena y Tempier, 2015) se describe que la asociación entre fumar cigarrillos y comportamiento suicida es dosis-dependiente: es más frecuente en quienes más fuman.

El análisis *post-mortem* de los niveles de nicotina y cotinina en orina/sangre muestra que estos son mayores en fumadores que cometieron suicidio que en aquellos que murieron por causa no suicida, lo que indirectamente podría permitir llegar a la misma conclusión: que los fumadores que se suicidan fuman más y más intensamente que otros fumadores (Moriya y cols., 2007).

No están establecidas las bases de esta asociación. La primera hipótesis acerca de la explicación sobre la asociación entre el tabaco y el suicidio sugiere que fumar no sería un marcador causal de elevación del riesgo de comportamientos suicidas, sino que más bien fumar y comportamientos suicidas comparten algunos factores de riesgo como serían por ejemplo los trastornos mentales (Hughes, 2008; Kessler y cols., 2009).

Otra explicación sostendría que fumar primero lleva a desarrollar trastornos mentales y después estos elevan el riesgo de suicidio. Dentro de esta hipótesis se sugiere que fumar es la causa de enfermedades físicas y estas son las que incrementan el riesgo de suicidio. Una tercera explicación acerca de esta asociación vería esta adicción como una forma de

automedicarse en los trastornos psiquiátricos ya instaurados y esto último ya es de por sí un factor de riesgo para el suicidio.

A pesar de todas estas teorías la explicación aún se desconoce y la evidencia actual tiende a mostrar que el consumo de tabaco se comporta como factor de riesgo de comportamientos suicidas independiente de los trastornos psiquiátricos (Schneider y cols., 2009, 2013; Balbuena y Pimier, 2015).

Aunque algunos estudios habían sugerido que la administración de medicamentos para dejar de fumar podría elevar el riesgo de comportamientos suicidas (Hughes 2008; McIntyre, 2008), el análisis más exhaustivo de los datos ha llevado a concluir que esto no es así (Anthenelli y cols., 2016; Cahill y cols., 2016).

4. TASAS DE ABSTINENCIA

Aunque en algunos medios existe la percepción de que estos pacientes no desean dejar de fumar, la evidencia muestra que tienden a intentar la cesación de manera similar a las personas sin diagnósticos psiquiátricos.

Así, por ejemplo, Veiga (2016) en su trabajo doctoral, realizado sobre una muestra de 3774 pacientes de la UDESTA (Unidad de Deshabitación Tabáquica del Gobierno de Cantabria), 1349 de ellos con un diagnóstico psiquiátrico, refiere que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres variables que miden aspectos relacionados con la voluntad de cesación:

- a) El número de intentos previos realizados (sobre un máximo de 12) es similar en ambas poblaciones: $2,7 \pm 2,5$ (media \pm DE) en pacientes sin diagnóstico psiquiátrico en comparación con $2,6 \pm 2,6$ en el caso de los pacientes con diagnóstico psiquiátrico ($p:0,81$).
- b) Tampoco se observan diferencias en el número máximo de días de abstinencia alcanzados en el intento previo más duradero (sobre un máximo de 365 días): 126 ± 145 en los pacientes sin diagnóstico y 124 ± 144 en el caso de aquellos con diagnóstico psiquiátrico ($p:0,67$).
- c) El tiempo transcurrido desde el último intento (expresado en meses, y para un máximo de 10 años) es, aproximadamente, de 2 años y medio en ambos casos: 30 ± 37 meses para los pacientes sin diagnóstico psiquiátrico y 32 ± 39 meses para aquellos que poseen algún tipo de diagnóstico psiquiátrico ($p:0,18$).

Cuando se analizan los resultados globales de la UDESTA, las tasas de cesación a los 12 meses, se comprueba que:

- 1) Las personas con un diagnóstico psiquiátrico previo, sea cual sea éste, son capaces de dejar de fumar;
- 2) En líneas generales, las tasas de cesación de los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico son menores que la de quienes carecen del mismo; siendo estas tasas de cesación menores cuanto más diagnósticos psiquiátricos tengan estos pacientes.

Esto podemos verlo representado mediante las curvas que reflejan el curso temporal de la tasa de abstinencia de los pacientes con un trastorno depresivo, de ansiedad y mixto (figura 13a) y con trastorno bipolar, psicótico y por uso de sustancias (figura 13b), comparándose en ambas con los pacientes sin diagnóstico psiquiátrico y con los pacientes con varios diagnósticos psiquiátricos.

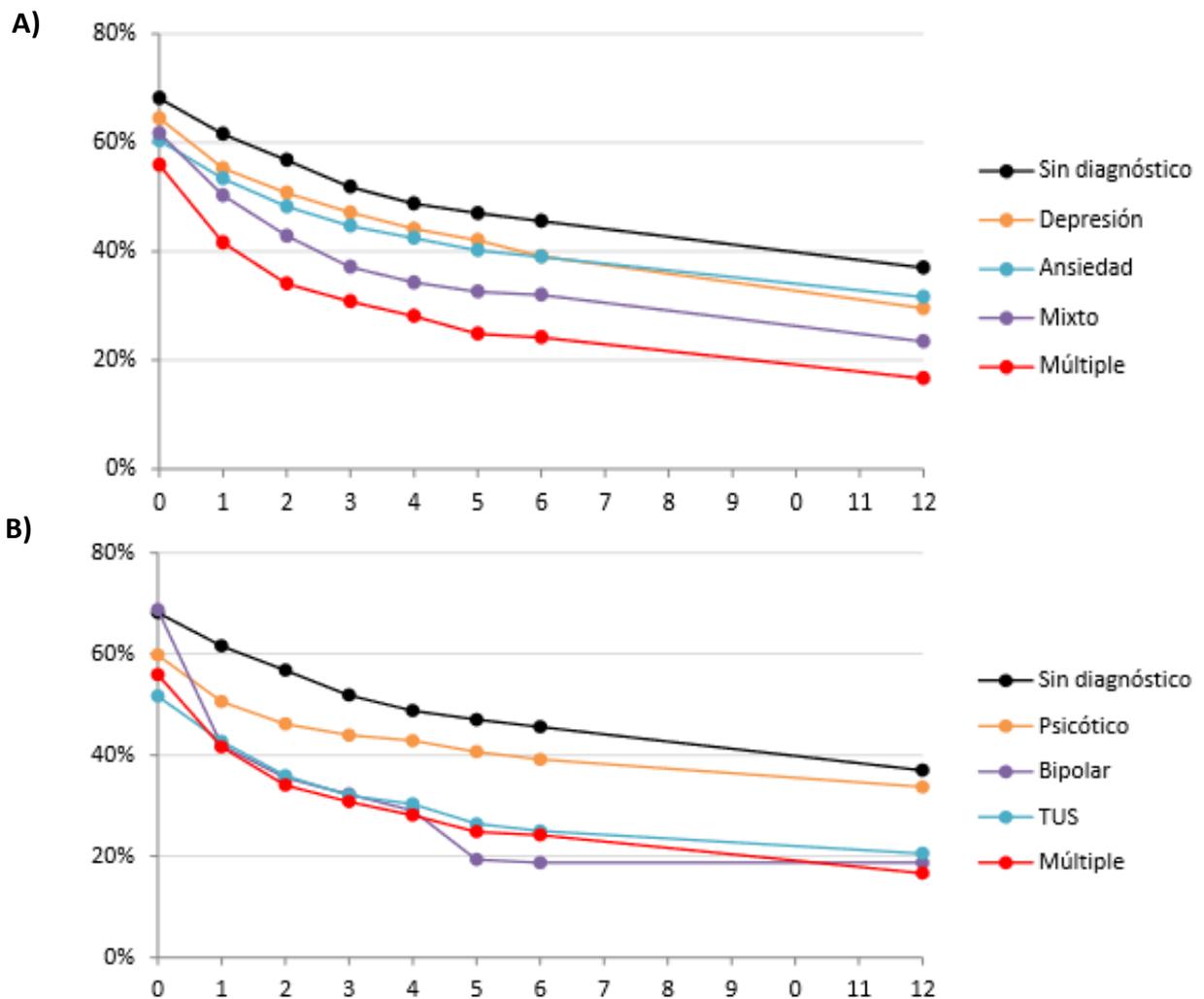


Figura 13. A) Evolución de la tasa de abstinencia en los diagnósticos de depresión, ansiedad y trastorno mixto; B) Evolución de la tasa de abstinencia en los trastornos psicótico, bipolar y por uso de sustancias; en ambos casos en comparación con aquellos sin diagnóstico psiquiátrico y con varios diagnósticos (múltiples).

Los grupos de pacientes con un diagnóstico depresivo y de ansiedad presentan tasas de abstinencia a los 12 meses alrededor de 6 puntos inferiores a la población sin diagnóstico psiquiátrico mientras que aquellos con diagnóstico de trastorno mixto ansioso-depresivo se

sitúan entre aquellos con diagnóstico único (depresión o ansiedad) y quienes tienen diagnóstico múltiple (cuya tasa es aproximadamente la mitad de la obtenida en personas sin diagnóstico psiquiátrico).

Por otro lado, se observa que los pacientes con diagnóstico único de trastorno psicótico presentan tasas de abstinencia a los 12 meses similares a aquellos sin diagnóstico psiquiátrico. Su tasa de recaída es ligeramente mayor en las primeras semanas de abstinencia; sin embargo, ésta mejora en los siguientes meses, lo cual explica la similitud entre ambos a los 12 meses. En el caso de los pacientes con trastorno bipolar y por uso de sustancias, sus tasas de abstinencia son similares a la de aquellos con un diagnóstico múltiple y presentan mayores dificultades para conseguir una cesación mantenida.

La tabla 5 recoge las variables que, tras realizar el análisis multivariante, se mostraron predictoras de cesación a los 12 meses en los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico previo. No se incluye en ella el uso de la medicación (vareniclina, bupropión o parches).

Tabla 5. Factores no farmacológicos asociados con una mayor o menor cesación tabáquica en las personas con un diagnóstico psiquiátrico previo (Veiga, 2016)

	Modelo ajustado		
	OR	LC95%	p
Apoyo	1,048	1,013 - 1,083	0,006
Máx. abst previa (d)	1,0016	1,0007 - 1,0024	0,0002
DSM IV-TR	0,870	0,790 - 0,959	0,005
Fagerström	0,920	0,871 - 0,973	0,003
Golberg-Ansiedad	0,948	0,894 - 1,006	0,078
Golberg- Depresión	0,938	0,877 - 1,004	0,064
Estrés total	0,983	0,963 - 1,002	0,084
Consumo de cannabis	0,420	0,211 - 0,836	0,013

Se observa que son factores cuya presencia disminuye la probabilidad de mantenerse abstinente a los 12 meses:

- el consumo de cannabis (disminuye más de la mitad la posibilidad de estarlo),
- los tests que miden dependencia (tanto el DSM-IV como el Fagerström),

- de manera no significativa, aunque entran en el modelo, los tests que miden el estado anímico (depresión, ansiedad y estrés).

Por el contrario, tanto el grado de apoyo familiar referido como el mayor número de días que se ha conseguido estar abstinente en un intento previo se asocian una mayor probabilidad de mantenerse abstinente a los 12 meses.

5. CONCLUSIONES:

- Existe una estrecha relación entre fumar y patología psiquiátrica.
- Los fumadores con algún diagnóstico psiquiátrico fuman más y tienden a presentar mayor dependencia a la nicotina y a referir mayor sintomatología de abstinencia que quienes no padecen ningún trastorno psiquiátrico
- Los pacientes con alguna condición mental podrían fumar para regular en parte algunos de los síntomas asociados con su trastorno.
- En muchos casos, la cesación podría mejorar la sintomatología derivada de su enfermedad. En cambio, y salvo a corto plazo en muy pocos casos, no hay evidencia de que la cesación empeore su enfermedad.
- La evidencia muestra que los fumadores con algún diagnóstico psiquiátrico desean y pretenden dejar de fumar de manera similar a las personas sin diagnósticos psiquiátricos. En gran parte debido a los efectos perjudiciales derivados de esta adicción y al deterioro en su calidad de vida.
- Las tasas de cesación de los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico son algo menores que la de quienes carecen del mismo. Además se observa que, quienes presentan más de un diagnóstico dejan menos de fumar que quienes sólo presentan uno.

6. AGRADECIMIENTOS:

- *A mi tutor, F. Javier Ayesta Ayesta, por haberme guiado en todo momento en la elaboración del TFG, por su dedicación y paciencia para cuidar hasta el más mínimo detalle.*
- *A mis padres, por hacer que esto sea posible.*
- *A Emilio Pariente por ofrecerse a echarme una mano en caso de necesitarlo.*

7. BIBLIOGRAFÍA

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016 pii: S0140-6736(16) 30272-0.

Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, Winterer G. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 271-84.

Ayesta FJ, Rodríguez M. Bases biológicas, conductuales y sociales de las dependencias: tabaco y nicotina. Manual PIUFET: Santander; 2007

Ayesta FJ, Rodríguez M, Santamaría J. Trastornos adictivos - Farmacodependencias. En J Flórez (ed), *Farmacología Humana*, 6ª ed, Masson, Barcelona, 2014, pp: 547-567.

Balbuena L, Tempier R. Independent association of chronic smoking and abstinence with suicide. *Psychiatr Serv* 2015; 66: 186-92.

Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 531-41

Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 33-42

Bertrand D, Lee CH, Flood D, Marger F, Donnelly-Roberts D. Therapeutic potential of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 2015; 67: 1025-73.

Breslau N, Klein DF. Smoking and panic attacks: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1141-7.

Breslau N, Novak SP, Kessler RC. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biol Psychiatry* 2004; 1:69-76.

Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 328-34.

Brody AL, Mandelkern MA, Costello MR, Abrams AL, Scheibal D, Farahi J et al. Brain nicotinic acetylcholine receptor occupancy: effect of smoking a denicotinized cigarette. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12: 305-16.

Bronisch, T, Höfler, M, Lieb, R, 2008. Smoking predicts suicidality: findings from a prospective community study. *J. Affect. Disord.* 108, 135-45.

Buisson B, Bertrand D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 130-36.

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial

agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD006103.

Campbell BK, Wander N, Stark MJ, Holbert T. Treating cigarette smoking in drug-abusing clients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995; 2: 89–94.

Carreras JM, Quesada M. Manejo de pacientes con patología psiquiátrica. En: *Master Interuniversitario en Tabaquismo (MIT) Tema M5T4*. Univ. Cantabria - Univ. Sevilla; 2012.

Cerimele JM, Halperin AC, Saxon AJ. Tobacco use treatment in primary care patients with psychiatric illness. *J Am Board Fam Med* 2014; 27:399-410.

Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 314–22.

Croghan IT, Ebbert JO, Hurt RD, Hays JT, Dale LC, Warner N, et al. Gender differences among smokers receiving interventions for tobacco dependence in a medical setting. *Addict Behav* 2009; 1: 61–7.

de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76: 135-57.

Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 2001; 11:1603–14

Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15:469-94

Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36:96-108.

Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:295-342.

Esch T, Stefano GB (2004) The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett* 25: 235-251

Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update - Clinical Practice Guideline. Rockville MD: USDHHS Public Health Service; 2008.

Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: A systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016 May 19. pii: ntw140.

Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, Alexoff D, Shea C, Schlyer D, Wolf AP, Warner D, Zezulko I, Cilento R. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996a; 379:733-6.

Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Shea C, Alexoff D, MacGregor RR, Schlyer DJ, Zezulko I, Wolf AP. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996b; 93:14065-9.

Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-32.

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.

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. *Archives of General Psychiatry* 2004; 11:1107-15.

Grover KW, Goodwin RD, Zvolensky MJ. Does current versus former smoking play a role in the relationship between anxiety and mood disorders and nicotine dependence? *Addict Behav.* 2012; 37:682-5.

Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 348-58.

Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M. Both low and high activities of platelet MAO increase the probability of becoming a smoker. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14: 65-9.

Heffner, J.L.; Strawn, J.R.; DelBello. M.P.; Strkowski, S.M.; Anthenelli, R.M. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: Phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord* 2011, 13, 439-53.

Hemmingsson, T, Kriebel, D. Smoking at age 18-20 and suicide during 26 years of follow-up-how can the association be explained? *Int J Epidemiol* 2003; 32:1000-4.

Henningfield JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER. Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 2009; 123:1-16.

Hughes J. Depression during tobacco abstinence. A review. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 443–6.

Hughes, JR. Smoking and suicide: a brief overview. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98:169-78.

Iturriaga-Vásquez P, Alzate-Morales J, Bermudez I, Varas R, Reyes-Parada M. Multiple binding sites in the nicotinic acetylcholine receptors: An opportunity for polypharmacology. *Pharmacol Res* 2015; 101:9-17.

Iwasaki, M., Akechi, T., Uchitomi, Y., Tsugane, S., Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease (JPHC study) Group, 2005. Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men: a population-based cohort study in Japan. *Ann Epidemiol* 15,286-92.

Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord* 2015; 17: 575–97.

John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Depressive disorders are related to nicotine dependence in the population but do not necessarily hamper smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 2004; 2: 169–76.

Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000; 284: 2348-51.

Kessler RC, Borges G, Sampson N, Miller M, Nock MK. The association between smoking and subsequent suicide-related outcomes in the National Comorbidity Survey panel sample. *Mol Psychiatry* 2009; 14:1132-42.

Khaled SM, Bulloch AG, Williams JV, Hill JC, Lavorato DH, Patten SB. Persistent heavy smoking as risk factor for major depression (MD) incidence—evidence from a longitudinal Canadian cohort of the National Population Health Survey. *J Psychiatr Res* 2012; 46:436-43.

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.

Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 55–65.

Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*. 2007; 28:182-95.

Lucas M, O'Reilly EJ, Mirzaei F, Okereke OI, Unger L, Miller M, Ascherio A. Cigarette smoking and completed suicide: results from 3 prospective cohorts of American adults. *J Affect Disord*. 2013; 151:1053-8.

Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol* 2016; 186:478-88.

Manzella F, Maloney SE, Taylor GT. Smoking in schizophrenic patients: A critique of the self-medication hypothesis. *World J Psychiatry* 2015; 22:35-46.

Martín B, Gelabert L, Ayesta FJ. Farmacología de la nicotina. En: Master Interuniversitario en Tabaquismo (MIT) Tema M1T8. Univ. Cantabria - Univ. Sevilla; 2012.

Martín F, de Granda JI, Solano S. Elaboración del cigarrillo – Otras formas de consumo de tabaco. En: Master Interuniversitario en Tabaquismo (MIT) Tema M1T6. Univ. Cantabria - Univ. Sevilla; 2012.

McDermott MS, Marteau TM, Hollands GJ, Hankins M, Aveyard P. Change in anxiety following successful and unsuccessful attempts at smoking cessation: Cohort study. *Br J Psychiatry* 2013; 1:62–7.

McEachin RC, Saccone NL, Saccone SF, Kleyman-Smith YD, Kar T, Kare RK, McInnis MG. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Medical Genetics* 2010; 11: 14.

McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37:550-2

McIntyre RS. Varenicline and suicidality: a new era in medication safety surveillance. *Expert Opin. Drug Saf* 2008; 7:511-4.

Meier BR, Lundy A, Patkar AA, Weinstein S. The relationship between nicotine dependence and addiction severity amongst cocaine abusers. *J Substance Use* 2005; 5: 303–14.

Mendelsohn C. Smoking and depression--a review. *Aust Fam Physician*. 2012; 41:304-7

Miller M, Hemenway D, Rimm E. Cigarettes and suicide: a prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health* 2000; 90:768-73.

Minichino A, Bersani FS, Calò WK, Spagnoli F, Francesconi M, Vicinanza R, Delle Chiaie R, Biondi M. Smoking behaviour and mental health disorders--mutual influences and implications for therapy. *Int J Environ Res Public Health* 2013:4790-811.

Moriya F, Hashimoto Y, Furumiya J. Nicotine and cotinine levels in body fluids of smokers who committed suicide. *Forensic Sci Int* 2007; 168:102-5.

Morris C, Waxmonsky J, May M, Giese A, Martin L. Smoking cessation for persons with mental illnesses: A toolkit for mental health providers. Denver, Colorado: University of Colorado, 2009.

Okoli CT, Khara M. Smoking cessation outcomes and predictors among individuals with co-occurring substance use and/or psychiatric disorders. *J Dual Diagn* 2014; 10:9-18.

Perkins KA. Discriminative stimulus effects of nicotine in humans. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 192: 369-400.

Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30:215-38.

Pinet C, Bruguera E, Nieva G. Tabaquismo y patología psiquiátrica. En: *Master Interuniversitario en Tabaquismo (MIT) Tema M6T5*. Univ. Cantabria - Univ. Sevilla; 2012.

Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol* 2015; 124:1-27.

Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N, Palfreyman M, Bauer LO, Hilt DC. Normalizing effects of EVP-6124, an α -7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2014; 20:12-24.

Prochaska JJ. Smoking and Mental Illness - Breaking the Link. *N Engl J Med* 2011; 365: 196-8.

Ragg M, Gordon R, Ahmed T, Allan J. The impact of smoking cessation on schizophrenia and major depression. *Australas Psychiatry* 2013; 21:238-45.

Rasmusson AM, Picciotto MR, Krishnan-Sarin S. Smoking as a complex but critical covariate in neurobiological studies of posttraumatic stress disorders: a review. *J Psychopharmacol* 2006;20: 693-707.

Riala K, Viilo K, Hakko H, Räsänen P, STUDY-Seventy Research Group. Heavy daily smoking among under 18-year-old psychiatric inpatients is associated with increased risk for suicide attempts. *Eur Psychiatry* 2007; 22:219-22.

Rodríguez M, Veiga S, Ayesta FJ. Bases biológicas de la dependencia nicotínica. En: *Master Interuniversitario en Tabaquismo (MIT) Tema M1T2*. Univ. Cantabria - Univ. Sevilla; 2012.

Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, McGeary JE, Swift RM, Hutchison KE, et al. Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16:215-22

Rupprecht LE, Smith TT, Schassburger RL, Buffalari DM, Sved AF, Donny EC. Behavioral mechanisms underlying nicotine reinforcement. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;24:19-53.

Schneider B, Lukaschek K, Baumert J, Meisinger C, Erazo N, Ladwig KH. Living alone, obesity, and smoking increase risk for suicide independently of depressive mood findings from the population-based MONICA/KORA Augsburg cohort study. *J Affect Disord* 2014; 152:416-21.

Schneider B, Schnabel A, Weber B, Frölich L, Maurer K, Wetterling T. Nicotine use in suicides: a case-control study. *Eur Psychiatry* 2005; 20:129-36.

Schneider B, Wetterling T, Georgi K, Bartusch B, Schnabel A, Blettner M. Smoking differently modifies suicide risk of affective disorders, substance use disorders, and social factors. *J Affect Disord*. 2009;112: 165-73.

Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Annu Rev Public Health*. 2010; 31:297-314

Sees KL, Clark HW. When to begin smoking cessation in substance abusers. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:189-95.

Shahsavari A, Gajhede M, Kastrup JS, Balle T. Structural studies of nicotinic acetylcholine receptors: Using acetylcholine-binding protein as a structural surrogate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118:399-407.

Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 192:145-71.

Shu C, Cook BL. Examining the association between substance use disorder treatment and smoking cessation. *Addiction*. 2015;110:1015-24.

Stepankova L, Kralikova E, Zvolensky K, Kmetova A, Blaha M, Bortlicek Z, et al. Tobacco treatment outcomes in patients with and without a history of depression, Czech Republic, 2005–2010. *Prev Chronic Dis* 2013; 10: 130-51.

Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Feb 13; 348:g1151.

Terry AV Jr, Callahan PM, Hernandez CM. Nicotinic ligands as multifunctional agents for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Biochem Pharmacol*. 2015 15; 97:388-98

van Amsterdam J, Talhout R, Vleeming W, Opperhuizen A. Contribution of monoamine oxidase (MAO) inhibition to tobacco and alcohol addiction. *Life Sci* 2006; 79:1969-73.

Veiga S. Influencia de la presencia de patología psiquiátrica en la cesación tabáquica. Estudio de los pacientes tratados entre 2006 y 2014 en la UDESTA. Tesis doctoral para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria. Santander: Universidad de Cantabria; 2016.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52:321-36.

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* 27:321-8

Weinberger AH, Mazure CM, Morlett A, McKee SA. Two decades of smoking cessation treatment research on smokers with depression: 1990-2010. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1014-31.

Weinberger AH, Sofuoglu M. The impact of cigarette smoking on stimulant addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009; 35:12-7.

Wilhelm K, Mitchell P, Slade T, Brownhill S, Andrews G. Prevalences and correlates of DSM-IV major depression in an Australian national survey. *J Affect Disord* 2003; 75: 155-62.

Wu BJ, Chen HK, Lee SM. Do atypical antipsychotics really enhance smoking reduction more than typical ones?: the effects of antipsychotics on smoking reduction in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:319-28.

Wu J, Liu Q, Tang P, Mikkelsen JD, Shen J, Whiteaker P, Yakel JL. Heteromeric $\alpha 7\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Brain. *Trends Pharmacol Sci* 2016; pii: S0165-6147(16)30001-3.

Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, Breslau N, Brown RA, George TP, Williams J, Calhoun PS, Riley WT. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10: 1691-715.

Zvolensky MJ, Baker KM, Leen-Feldner E, Bonn-Miller MO, Feldner MT, Brown RA. Anxiety sensitivity: association with intensity of retrospectively-rated smoking-related withdrawal symptoms and motivation to quit. *Cogn Behav Ther* 2004; 3: 114–25.

Zvolensky MJ, Farris SG, Leventhal AM, Ditre JW, Schmidt NB. Emotional disorders and smoking: relations to quit attempts and cessation strategies among treatment-seeking smokers. *Addict Behav* 2015; 40:126-31.

Zvolensky MJ, Gibson LE, Vujanovic AA, Gregor K, Bernstein A, Kahler C et al. Impact of Posttraumatic Stress Disorder on early smoking lapse and relapse during a self-guided quit attempt among community-recruited daily smokers. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:1415-27.

Zvolensky MJ, Schmidt NB, Antony MM, McCabe RE, Forsyth JP, Feldner MT, Leen-Feldner E, Karekla M, Kahler CW. Evaluating the role of panic disorder in emotional sensitivity processes involved with smoking. *J Anxiety Disord* 2005; 19:673-86.