

---

---

# Tabaco y patología afectiva

ALFREDO GURREA ESCAJEDO\*; M<sup>a</sup> CRISTINA PINET OGUÉ\*\*

\* Psiquiatra. Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

\*\* Psiquiatra. Responsable del Programa de Tabaquismo. Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

Enviar correspondencia a: M<sup>a</sup> Cristina Pinet. Unitat de Toxicomanies, Hospital Sant Pau. C/ San Antonio M<sup>a</sup> Claret 167, 08025 Barcelona 08025. E-mail: mpinet@hsp.santpau.es.

---

---

## RESUMEN

En este artículo se lleva a cabo una revisión bibliográfica sobre la relación entre el tabaquismo y los trastornos afectivos. Los estudios sobre este tema demuestran la estrecha vinculación que existe entre ambos trastornos, ampliamente documentada en el caso de la depresión mayor. La comorbilidad observada representa una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que todavía requiere de estudios de confirmación. Otro aspecto importante que subyace a esta revisión es el hecho de que entre la población que padece trastornos afectivos el tabaquismo tiene unas características propias y unas dificultades específicas que deberán hacernos pensar en un tratamiento y un manejo diferenciado, sobre todo por la mayor dificultad en la obtención de la abstinencia estable y por la posibilidad de recurrencia o empeoramiento de la clínica afectiva subyacente. Sin embargo, existen tratamientos psicológicos y farmacológicos de eficacia contrastada en la población general, que también son útiles en sujetos con ambas patologías, por lo que el hecho de encontrarnos ante un fumador con patología afectiva que quiere dejar de fumar no ha de ser motivo para inhibirnos de su tratamiento.

**Palabras clave:** Trastornos afectivos. Depresión. Nicotina. Tabaco. Dependencia de nicotina.

## ABSTRACT

This paper deals with a review of the literature on the relation between tobacco dependence and affective disorders. The studies on this subject demonstrate the narrow entailment that exists between both disorders, widely documented in the case of major depression. The observed comorbidity represents a complex interaction between genetic and environmental factors that still requires confirmation studies. Another important aspect that it sublies to this review is the fact that between the population that suffers affective disorders, the tobacco dependence has own characteristics and specific difficulties, that would to make think about a differentiated treatment and handling us, mainly by the greater difficulty in the obtaining of the stable abstinence and by the possibility from recurrence or worsening of the underlying affective clinic. Nevertheless, there are psychological and pharmacological treatments of effectiveness resisted in the general population that also are useful in subjects with both pathologies, reason why the fact to find us with a smoker with affective disorder that wants to quit, does not have to be a reason to inhibit to us of his treatment.

**Key words:** Affective disorders. Depression. Nicotine. Tobacco. Nicotine dependence.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el tabaquismo se ha convertido en un tema de indudable actualidad que como tal genera a su alrededor intensas reacciones tanto a favor como en contra, puesto que trasciende el aspecto puramente médico para situarse como un tema candente en el plano tanto económico como político. Hasta los años 60 sin embargo no se le prestó excesiva atención, adoptando desde el entorno médico una postura permisiva y minimizadora respecto a su consumo. Fue a partir de entonces cuando la comunidad médica asistió al progresivo aumento de las cifras de prevalencia de fumadores y de las gravosas repercusiones de su consumo en la salud, lo cual motivó que se potenciara la investigación científica en este campo. La consecuencia de este creciente interés en comprender a fondo qué era el tabaquismo lo ha convertido en la actualidad en una patología de primera línea, y ha servido para situarlo definitivamente dentro del campo de los trastornos adictivos, centrándose además en potenciar la profilaxis primaria y secundaria. Cabe reseñar a este efecto que mientras aproximadamente el 32% de las personas que inician el consumo de tabaco se hacen dependientes, esto sólo ocurre con el 23%, 16,7% y 15,4% de los individuos que se inician en la heroína, cocaína y alcohol, respectivamente (1). Cuando comparamos nicotina con heroína, alcohol, cocaína, marihuana y cafeína, respecto a intoxicación, capacidad de provocar síndrome de abstinencia, refuerzo obtenido, capacidad de provocar tolerancia y dificultad para mantenerse sin consumir (factores que sustentan la capacidad adictiva de una sustancia), encontramos que la nicotina es la quinta en intoxicación, la tercera en abstinencia, la cuarta en refuerzo, la segunda en tolerancia y la primera en dificultad para no consumir (1). Recientemente los medios de comunicación se han hecho eco de unas declaraciones del profesor Fagerström, en las que confirmaba a la nicotina como la sustancia actual más adictiva. La nicotina suele ser también la primera sustancia tóxica

con la que se toma contacto, lo que ocurre a edades tempranas, en que la plasticidad neuronal es máxima, y ello puede estar relacionado con la producción de alteraciones neuroquímicas que posteriormente predispongan a continuar el uso de la sustancia. De hecho, cuanto antes se inicia el consumo más difícil es conseguir la abstinencia.

## TRASTORNOS AFECTIVOS

En este capítulo vamos a centrarnos en la relación del tabaco con los trastornos depresivos, para lo cual lo primero que debemos hacer es definir qué es para nosotros un trastorno depresivo y qué características debe presentar. Vamos a basarnos en las directrices de la *American Psychiatric Association (APA)* plasmadas en la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* (2), por ser las de mayor utilización y consenso en el ámbito mundial. Así pues, dentro del apartado que se dedica a los trastornos afectivos encontramos tres epígrafes: trastornos depresivos, trastornos bipolares y otros trastornos del estado de ánimo. Casi la totalidad de lo que se expone en este capítulo va a estar referido a la relación de la nicotina con los trastornos depresivos, y en concreto con la depresión mayor, ya que es el tema que más estudios ha generado en este campo. Con la intención de que la exposición resulte más clara, hemos preferido incluir al final del capítulo un apartado dedicado a las peculiaridades de la relación entre nicotina y trastorno bipolar, separado del resto.

### Trastornos depresivos

La tipificación de los trastornos depresivos comprende a su vez el trastorno depresivo mayor (episodio único o recidivante), el trastorno distímico y el trastorno depresivo no especificado.

El término depresión proviene de la acepción latina *deprimere*, aunque su uso como

**Tabla 1. (Datos extraídos del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales- DSM IV).**

**Criterios para el episodio depresivo mayor**

- A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.
- Nota:** No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.
- (1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
  - (2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
  - (3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. **Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
  - (4) insomnio o hipersomnias casi cada día.
  - (5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
  - (6) fatiga o pérdida de energía casi cada día.
  - (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
  - (8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
  - (9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia. (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

tal es más reciente, ya que las primeras referencias conocidas de esta clínica son las que encontramos con el nombre de *melancholia* en el *Corpus hippocraticum*, cuando al hablar del *typus melancholicus* nos lo presentan como una persona inclinada a

padecer este trastorno debido a un aumento de la bilis negra. Posteriormente se siguió utilizando el término melancolía por parte de autores fundamentales en la psiquiatría, como Robert Burton, Philippe Pinel y Étienne Esquirol, quien la denominaba lipemania. Es

**Tabla 2. (Datos extraídos del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales- DSM IV).**

***Criterios para el episodio maníaco***

- A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:
  - (1) autoestima exagerada o grandiosidad
  - (2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo
  - (3) 3 horas de sueño) más hablador de lo habitual o verborreico
  - (4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
  - (5) distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estí
  - (6) mulos externos banales o irrelevantes) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora
  - (7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

**Nota:** Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepressivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

a partir del siglo XIX con los cambios hacia una medicina positivista cuando va ganando terreno el término de depresión, evolucionando posteriormente hasta cristalizar tal y como lo conocemos en la actualidad.

La depresión mayor tiene una prevalencia con una amplia variación que está entre el 10 y el 25% para las mujeres y entre el 5 y el 12% para los varones. Suele comenzar a partir de la tercera década de la vida y presenta un curso variable, aunque podemos apuntar que el 50% de los pacientes que sufre un primer episodio volverá a presentar otro más, y que si se han padecido tres episodios, el

riesgo de un cuarto episodio es del 90%. La recuperación puede ser o no completa. Hay una importante carga familiar en la etiología. En los primeros episodios suele ser frecuente la existencia de desencadenantes o estresores que los precipitan, que sin embargo pierden importancia conforme se van repitiendo los episodios. El tratamiento suele ser con fármacos antidepressivos, que persiguen normalizar las alteraciones afectivas y muchas otras alteraciones derivadas de ellas. Pueden emplearse también otro tipo de tratamientos sintomáticos, entre los que cabe destacar las benzodiazepinas o

tranquilizantes menores. En casos de extrema gravedad o de gran resistencia a los fármacos puede estar indicada la terapia electroconvulsiva.

## Trastornos bipolares

Aquí podemos encontrar el trastorno bipolar tipo I, el trastorno bipolar tipo II, el trastorno ciclotímico y el trastorno bipolar no especificado.

La antigua *psicosis maniaco-depresiva* de Emil Kräepelin reunía los cuadros de manía y de melancolía, por sus rasgos comunes en cuanto a su carácter cíclico y sus alteraciones de naturaleza predominantemente afectiva, así como por su reversibilidad, la cual la diferenciaba de la esquizofrenia. También recibieron por parte de la escuela francesa el nombre de *locura circular* o *locura de doble forma*, remarcando su carácter cíclico y crónico. Posteriormente se adoptó la actual denominación de trastorno bipolar, y fue a partir de 1975 cuando se hizo la subdivisión en bipolar tipo I y bipolar tipo II, tal como figura actualmente en la clasificación americana DSM IV, aunque sin embargo la clasificación europea CIE 10 no hace esta distinción.

Su prevalencia es del 0,4 al 1,6%, tiene una importante carga genética y presenta un curso crónico y recidivante. Se caracteriza por la alternancia de fases depresivas y de fases maníacas o hipomaníacas, según se trate del subtipo I o II, respectivamente. Las fases depresivas cumplen los criterios de una depresión mayor melancólica, presentando intenso dolor moral, ideación de muerte, inhibición psicomotriz y anhedonia, pudiendo llegar a presentar ideas delirantes relacionadas con el bajo estado de ánimo. Las fases maníacas (TABLA 2) son todo lo contrario, con hiperactividad improductiva, disminución del sueño y desinhibición, siendo posible la aparición de ideas delirantes de contenido megalomaniaco. Puede aparecer intensa alegría o por el contrario un estado de irritabilidad. Las fases hipomaníacas serían un estado intermedio entre las fases maníacas y la normalidad.

El tratamiento farmacológico de esta enfermedad es fundamentalmente mediante los fármacos llamados estabilizadores del humor, que sirven para evitar en lo posible la aparición de estas fluctuaciones del ánimo, y disminuir su intensidad en caso de que se produzcan. Además, en las fases de exaltación se suelen utilizar fármacos antipsicóticos, y en las fases de depresión fármacos antidepressivos.

## EPIDEMIOLOGIA

Aunque el interés en los efectos del tabaquismo sobre la salud creció rápidamente entre los años 60 y 70, el interés y los estudios sobre la relación entre la nicotina y los trastornos mentales es un fenómeno mucho más reciente. El estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) (3) representó el mayor paso adelante para definir la prevalencia de los trastornos mentales en los EEUU, y aportó datos epidemiológicos que permitieron el análisis de comorbilidad entre éstos y el abuso de tóxicos. Desgraciadamente, la mayoría de los investigadores no aportaron datos sobre el consumo de tabaco. Posteriormente, entre 1990 y 1992 fue realizado el estudio NCS (*National Comorbidity Survey*) (4) para examinar la comorbilidad entre abuso de tóxicos y otras patologías mentales, que esta vez sí incluía datos sobre tabaquismo, lo que comenzó a aportar las primeras pistas. A pesar de la progresiva disminución de la prevalencia de fumadores en la población general, estudios clínicos han mostrado un considerable aumento de la prevalencia de fumadores entre los pacientes psiquiátricos frente a los grupos de control (52% frente al 30%), existiendo una relación directamente proporcional entre la intensidad de la clínica psiquiátrica y la gravedad de la dependencia tabáquica (4). Como muestra, señalar el dato de que en EEUU los pacientes psiquiátricos consumen el 44,3% del total de cigarrillos (5). Es importante destacar la acumulación de los casos

de dependencia nicotínica más severa entre sujetos con otras alteraciones comórbidas, entre las que se incluyen el alcoholismo y otras toxicomanías (6), los trastornos de ansiedad (7), los trastornos de la conducta alimentaria, la esquizofrenia (8), los antecedentes de trastorno por déficit de atención con hipercesnia (TDAH) y la depresión mayor, que es con diferencia la condición que ha sido más estudiada y que ha mostrado una asociación más clara. De forma análoga, los predictores psiquiátricos del comienzo del consumo de tabaco incluyen el uso y abuso de alcohol y otros tóxicos, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad, el TDAH en el adulto y la bulimia. Hughes encontró que los porcentajes de fumadores según diagnósticos psiquiátricos fueron: 88% en esquizofrenia, 70% en manía, 49% en depresión mayor, 47% en trastornos de ansiedad, 46% en trastorno de personalidad y 45% en trastornos adaptativos (9). Estos datos son coincidentes con los de estudios posteriores, en los que observamos que la enfermedad mental en la que se observa la prevalencia más elevada de fumadores es la esquizofrenia, con cifras entre el 52% y el 88% según estudios, llegando incluso al 90% entre pacientes esquizofrénicos crónicos institucionalizados (10). La prevalencia en la depresión mayor oscila entre el 31% y el 61% según estudios. Hay otro estudio que sin embargo encuentra similares tasas de dependencia nicotínica entre los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con depresión mayor. También refiere que aunque antes de los veinte años las tasas de inicio del consumo son similares entre pacientes con esquizofrenia, con depresión mayor o controles, después de los veinte años estas tasas son mayores en pacientes con esquizofrenia que en pacientes con depresión mayor, y a su vez son mayores en éstos que en controles (11). De León *et al.* realizaron un estudio comparativo entre EEUU y España para cotejar las tasas de dependencia nicotínica severa entre enfermos mentales graves de ambos países. Encontraron que la tasa de alta dependencia nicotínica no difería en el caso de los enfermos mentales, aunque sí

era superior entre los controles norteamericanos que entre los españoles. En ambos países las tasas de dependencia nicotínica eran superiores entre los enfermos mentales que entre los controles (12).

## FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista neurobiológico, es conocida desde 1950 la existencia de un receptor específico para la nicotina en el sistema nervioso central, llamado receptor nicotínico o también receptor colinérgico nicotínico (nAChR), y del que existen diversos subtipos. Se trata de un canal iónico que es activado por diversos ligandos específicos, produciéndose así su apertura y la entrada de iones  $Ca^{2+}$  y  $Na^{+}$ . La nicotina activa estos receptores y provoca la liberación de diversos neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina, el glutamato, la acetilcolina, la noradrenalina, el GABA y los péptidos opioides endógenos. Además facilita la liberación de GH y ACTH. Según Picciotto *et al* (13), el nAChR modula la función de las vías involucradas en la respuesta al estrés, la ansiedad y la depresión en el cerebro. La nicotina puede ser ansiogénica o ansiolítica según el tiempo de administración, la vía y la dosis, actuando sobre lugares como el septum lateral, el núcleo dorsal del rafe, el hipocampo y el sistema dopaminérgico mesolímbico. Aunque la nicotina puede actuar como ansiolítico y antidepresivo, el uso crónico lleva a una neuroadaptación con aumento de la ansiedad y la depresión si se cesa el consumo (13). El fenómeno de adicción de la nicotina está mediado entre otros factores por reforzadores positivos, como sus efectos de mejoría cognitiva, sobre el humor y de relajación, y por reforzadores negativos, como el evitar la abstinencia, eliminar el nerviosismo y la ansiedad (9). El consumo de nicotina aumenta la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico y estimula la síntesis presináptica de dopamina. El desarrollo de la dependencia a

la nicotina parece estar mediado por un aumento de la actividad de la dopamina en los ganglios basales (núcleo accumbens), relacionado con los mecanismos cerebrales de recompensa y de modulación de factores motivacionales, que al igual que en otro tipo de toxicomanías intervienen de forma muy intensa en la instauración de la conducta adictiva. Otros neurotransmisores también han sido implicados en la adicción aunque de forma menos intensa. Mediante técnicas de neuroimagen funcional se ha observado que la administración de nicotina provoca un aumento del flujo sanguíneo cerebral, así como un aumento de la utilización de la glucosa en las regiones involucradas en los mecanismos de refuerzo y recompensa (núcleo accumbens), emoción y motivación (circuito de Papez), funciones motoras y de coordinación (cerebelo, sustancia negra), funciones neuroendocrinas, procesamiento visual y funciones vegetativas. Recientes estudios con tomografía de emisión de positrones han matizado estos datos, observando que estas respuestas son más intensas en la administración aguda, pero que en los fumadores crónicos la liberación de dopamina no es tan importante. Con el uso crónico de la nicotina se produce el fenómeno de neuroadaptación, que es el responsable de la tolerancia a la sustancia. Se produce una desensibilización e inactivación de los receptores, provocando un aumento en su expresión. Es decir, el uso crónico de nicotina lleva a un aumento del número de receptores pero a un menor funcionamiento de los mismos. Debido a esto, al cesar el aporte de nicotina se desestabiliza el nuevo equilibrio conseguido previamente, con lo que aparece el síndrome de abstinencia, que se ha relacionado con disminución de los niveles centrales de dopamina, serotonina y noradrenalina.

Clásicamente se ha postulado que los trastornos depresivos cursarían con una alteración de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos (serotonina, dopamina y adrenalina). En la actualidad, existen datos que apoyan preferentemente una disregulación funcional de los sistemas serotoninérgico

y noradrenérgico. Estas afirmaciones están basadas en los datos de diferentes trabajos, que muestran la reducción en los metabolitos de estos neurotransmisores en orina y líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión mayor, que el déficit de serotonina o de noradrenalina en sujetos sanos conduce a una alteración del estado de ánimo similar a la que se observa en los trastornos depresivos y a un empeoramiento de la sintomatología previa en los pacientes con depresión mayor, así como que los agentes farmacológicos que promueven la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica son efectivos para tratar la depresión mayor. La nicotina ejerce acciones neuroquímicas que pueden contrarrestar este déficit en la concentración de neurotransmisores en determinadas áreas cerebrales que se observa en los trastornos afectivos. En este sentido, cabe destacar las acciones noradrenérgicas que ejerce la nicotina sobre los receptores nicotínicos presinápticos de las neuronas noradrenérgicas, ya que configuran su perfil antidepressivo y contribuyen así mismo al desarrollo de la adicción a la nicotina, puesto que mediarían los efectos gratificantes primarios y secundarios del sistema de recompensa a nivel mesolímbico y amigdalario. Estos efectos se encuentran sometidos a neuroadaptación, por lo que tras el consumo sostenido de nicotina se producen respuestas compensatorias de disminución de liberación de noradrenalina que están mediadas por fenómenos de desensibilización del receptor nicotínico ante su activación repetida. Este estado hipofuncional se relaciona estrechamente con la aparición de parte de la sintomatología del síndrome de abstinencia de nicotina al cesar el consumo, como es el estado de ánimo disfórico o depresivo, ansiedad, irritabilidad, insomnio, fatiga y dificultades de concentración (9, 14, 15). Existe el consenso de que la incapacidad de cesar el consumo tabáquico y las conductas de recaída se deben principalmente a la aparición de esta clínica de abstinencia que conduce al deseo de consumo y que se contrarresta totalmente con la readministración de nicotina (15). El análisis de estos datos implicaría que hay un sustrato neurobiológico

gico común a ambas situaciones, de forma que el consumo de nicotina por parte de los pacientes deprimidos podría contrarrestar el déficit de noradrenalina subyacente al cuadro depresivo, y así mismo, la abstinencia de nicotina tras su consumo crónico previo incrementaría la vulnerabilidad para la depresión al dejar de aportar esta sustancia regularmente debido a que se han producido alteraciones en los mismos sustratos que regulan los estados afectivos.

La nicotina también produce otras alteraciones a nivel neurobiológico que pueden tener su importancia. Como ocurre con las situaciones de estrés agudo, estimula el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, aumentando la liberación de corticoides (16). La abstinencia de nicotina produciría una reducción de estos niveles, que podría relacionarse con los episodios depresivos. También induce elevaciones de serotonina en el hipocampo y septum lateral, que podrían tener efecto ansiogénico. La capacidad de la nicotina para estimular cambios en los niveles de GABA explica sus propiedades ansiolíticas y ansiogénicas. La nicotina provoca liberación de dopamina, que además de su función sobre los sistemas de recompensa cerebral ha sido implicada en la respuesta al estrés mediante sus proyecciones al córtex prefrontal, ejerciendo una acción ansiolítica. Diversos estudios han intentado establecer a la dopamina como el nexo común entre la dependencia a la nicotina y la depresión mayor. Argumentaban que diversos síntomas de la depresión mayor, como puede ser la anhedonia, están producidos por alteraciones de la dopamina a nivel mesolímbico, y que esta situación tiene cierto parecido con parte de la clínica amotivacional y los estados afectivos negativos que aparecen en la abstinencia nicotínica debido a la disminución de la dopamina. Por ello, hipotetizaban una vía común para ambas alteraciones a través de la dopamina, sin haber podido demostrarse en la actualidad (17). Otros autores (18) han propuesto que la nicotina tendría capacidad de aliviar algunos síntomas de la depresión por su acción mediante la dopamina sobre

el sistema mesolímbico, y últimamente se ha propuesto además la acción del sistema dopaminérgico sobre el aprendizaje de atribuir refuerzos a conductas neutras asociadas a la conducta de fumar.

Recientes estudios (19) han hallado una fuerte relación entre depresión, nicotina y variaciones alélicas del receptor D4 de la dopamina. En un estudio (20) en humanos se ha encontrado una asociación entre la depresión mayor y un polimorfismo asociado a la subunidad 7 del receptor nicotínico, que podría estar relacionado con la regulación afectiva, aunque son necesarios más estudios por la escasa significación estadística de éste. Diferentes estudios (21,22) han buscado una base genética que pueda subyacer al tabaquismo, siguiendo la vía abierta por otras sustancias como el alcohol, donde el factor genético es algo que nadie discute. El resultado ha sido el descubrimiento de diferentes *loci* que pueden estar relacionados con la conducta de fumar; entre los posibles genes asociados están el enzima 2A6 del citocromo P450 (CYP2A6), el receptor de dopamina D1 (DRD1), el receptor de dopamina D2 (DRD2), el receptor de dopamina D4 (DRD4), el gen transportador de la dopamina y el gen transportador de la serotonina (5HT). Hay otros genes que podrían estar implicados pero todavía no hay estudios concluyentes que los avalen. En estudios más recientes se ha intentado dividir estos genes según la función que puedan asumir en la conducta de fumar, encontrando que unos intervendrían en el proceso del inicio de la conducta de fumar (CYP2A6, DRD2, DRD4), otros lo harían en el mantenimiento del hábito (transportador de 5HT, transportador de la dopamina, DRD2, DRD4), y otros lo harían en el grado de consumo (tirosina hidroxilasa, transportador de 5HT, dopamina beta hidroxilasa, MAO A, MAO B). Esta línea de investigación es muy prometedora, y deberán realizarse más estudios de cara a esclarecer definitivamente cuales son y de qué forma están implicados los diferentes genes en el tabaquismo, aunque hasta ahora

la asociación más fuerte es la encontrada con los receptores de dopamina (23).

Anteriormente se había postulado que podría existir un tipo de personalidad asociada a las conductas adictivas, la cual nos serviría de marcador de riesgo para su desarrollo. Esta hipótesis tenía más de deseo que de realidad, y actualmente es mínima la evidencia de que exista lo que podríamos llamar una personalidad preadictiva, que sirva para marcar a personas en alto riesgo de desarrollar alguna dependencia tóxica. Sí existen, sin embargo, dimensiones de personalidad que estadísticamente podemos encontrar en mayor medida en pacientes con algún tipo de adicción y de todas ellas la que parece más consistente es la asociación de conducta adictiva con búsqueda de sensaciones, extraversión y neuroticismo. Hay una creciente evidencia de que la influencia genética en el inicio de la conducta de fumar está mediada por la personalidad, habiendo hallado una relación positiva entre la búsqueda de sensaciones y el polimorfismo de los receptores D4 de la dopamina.

## COMORBILIDAD

Los estudios más extensos y mejor documentados sobre la comorbilidad entre tabaquismo y trastornos psiquiátricos se han realizado en el campo de los trastornos afectivos, y más concretamente en los pacientes con depresión mayor, observándose una fuerte correlación entre ambas patologías (7, 24). Esta relación es más significativa en mujeres, en pacientes con depresión mayor recurrente y en sujetos con altos niveles de dependencia nicotínica, que existe en todos los estratos de edad. Se ha observado que la relación entre depresión y tabaquismo es independiente de la presencia de trastornos por abuso de alcohol y de trastornos de ansiedad, que son las dos patologías con mayor comorbilidad. (24) (TABLA 3). Un reciente estudio de Pomerleau et al (25) reitera esta afirmación, al encontrar que la ingesta de

alcohol es mayor en las mujeres fumadoras que en las ex fumadoras, y a su vez es mayor en éstas que en las que nunca han fumado. Debido a que tanto las fumadoras como las ex fumadoras muestran similares tasas de clínica depresiva, el autor concluye que la relación entre la ingesta de alcohol y el tabaquismo actual debe estar mediada por otros factores diferentes a la depresión (15). Los pacientes con antecedentes de depresión presentan un aumento de concienciación acerca de los aspectos negativos de fumar, mientras que los pacientes con depresión actual presentan menor confianza en sus capacidades para abandonar el tabaco. Sin embargo, los pacientes con abuso actual de alcohol presentan un aumento de confianza en sus capacidades para abandonar el tabaco (26). En otros estudios (4,6) se evidencia la relación de la dependencia nicotínica con otros tóxicos diferentes al alcohol.

### **Tabla 3. Tabaquismo y depresión mayor.**

#### **La relación es más intensa en:**

- Mujeres
- Depresión Mayor recurrente
- Dependencia nicotínica alta

#### **La relación es independiente de:**

- Los trastornos por uso de alcohol
- Los trastornos de ansiedad

### **Tabla 4. Tabaquismo y depresión mayor.**

#### **Prevalencia alta de antecedentes depresivos en fumadores**

#### **Los antecedentes de depresión correlacionan con:**

- más alto grado de dependencia
- menores tasas de cesación
- recaída
- síndrome de abstinencia nicotínica más grave

Entre los pacientes fumadores, los antecedentes de depresión mayor se correlacionan con una mayor probabilidad de hacerse dependientes de la nicotina, mayores grados de dependencia nicotínica llegando a presentar tasas del 5,3 frente al 2,4 de los fumadores sin antecedentes de depresión mayor, menores tasas de cesación del tabaquismo y mayor proporción de recaídas en el hábito tabáquico, así como con un síndrome de abstinencia más intenso (TABLA 4). Además las tasas de tabaquismo, a diferencia de lo que ocurre en la población general, son iguales en ambos sexos. En 1986, Hughes et al (9) encontraron que los pacientes psiquiátricos tenían mayores tasas de fumadores que la población general. En 1988, Glassman et al (27) observaron mayores tasas de antecedentes de depresión mayor en pacientes fumadores frente a los no fumadores, que llegaban a ser del 60% en el caso de los primeros. Además, los pacientes que presentaban antecedentes de depresión mayor alcanzaban peores tasas de cesación tabáquica. Aunque como se pondría de manifiesto en posteriores estudios esta cifra era excesivamente elevada, abrió una importante vía de investigación respecto a la comorbilidad entre ambas alteraciones. De nuevo Glassman et al (3), en 1990, pusieron de manifiesto las peores tasas de cesación tabáquica entre aquellos pacientes que tenían antecedentes de depresión mayor. Además, corroboró las mayores tasas de antecedentes de depresión mayor entre los pacientes con dependencia a la nicotina respecto a aquellos que no la tenían, siendo éstas del 6,6% frente al 2,9% respectivamente. Además, en 1991 Breslau et al (6) hallaron una relación entre el grado de dependencia a la nicotina y la historia previa de depresión mayor, encontrando tasas de historia de depresión mayor del 19,2% en los pacientes con dependencia leve y del 39% en los pacientes con dependencia moderada, frente a las tasas del 10,1% en los pacientes no dependientes. Se han hallado idénticas características entre síntomas depresivos y tabaquismo en poblaciones específicas dentro de los EEUU, como es el caso de los latinos o más recientemente de los chinos (28).

Visto desde el lado opuesto, en los pacientes con depresión mayor se observa una mayor proporción de dependencia a la nicotina en comparación con personas sin patología psiquiátrica, que en el estudio que realizaron Hughes et al en 1986 (9) llega a ser del 49% frente al 22-30%, y además el consumo se exagera en las recaídas sintomáticas afectivas. El abandono del tabaco en estos pacientes está relacionado con un aumento del riesgo de recurrencia de nuevos episodios afectivos, llegando a ser del 33% en los pacientes con trastorno bipolar y del 18% en los pacientes con depresión mayor. Tanto el estudio de Hughes et al como el de Breslau et al (6,9) fueron fundamentales para empezar a entender la importante y estrecha relación que parecía vislumbrarse entre la dependencia a la nicotina y la depresión mayor, pero adolecían de ser estudios transversales. Por ello Breslau et al realizaron un estudio prospectivo (7) en el que se siguieron a 1200 adultos durante catorce meses, encontrando que el único factor estadísticamente significativo para la progresión a la dependencia de nicotina era la historia previa de depresión mayor, con unas tasas del 37,7% de dependencia nicotínica en los pacientes con historia de depresión mayor frente al 22,8% de dependencia en los pacientes sin historia de depresión mayor. Aunque obviamente en este estudio el porcentaje de nuevos fumadores fue muy escaso, se halló sin embargo una mayor incidencia entre aquellos pacientes con historia previa de depresión mayor. De igual forma, la incidencia de nuevos episodios o recaídas de depresión mayor fue del 13,6% en pacientes dependientes de la nicotina frente al 5,2% en los no dependientes. Estos datos confirmaron la estrecha relación entre ambas patologías, y le sugirieron a Breslau que esta asociación, como comentaremos más adelante con detalle, podría deberse al efecto de factores comunes que predispusieran a ambas alteraciones, proponiendo como tal al neuroticismo. Posteriormente, en 1998 Breslau et al (29) publicaron los resultados de otro estudio longitudinal con 1007 pacientes seguidos durante 5 años. Los datos encontrados reforzaron las conclusiones previas

sobre la relación bidireccional entre tabaco y depresión, pero aportaron como novedad la observación de que los pacientes con antecedentes de depresión mayor no presentaban peores tasas de cesación tabáquica en comparación con aquellos sin antecedentes afectivos. Además propusieron como factor antecedente común a ambas alteraciones las alteraciones conductuales precoces. En el estudio epidemiológico norteamericano ECA (3), se ratificó la relación entre nicotina y depresión, objetivándose que un 76% de los pacientes con depresión habían sido fumadores en alguna ocasión de su vida, en contraste con el 52% de los que no tenían antecedentes de depresión. La prevalencia de consumo de tabaco en los pacientes con depresión mayor era de un 49%, con un incremento muy acusado en las reactivaciones de clínica afectiva, y existiendo una correlación directa entre intensidad de los síntomas psiquiátricos y gravedad del tabaquismo. Las tasas de cesación del tabaquismo eran del 15%, muy inferiores a las obtenidas en población general, que estaban alrededor del 50%. Sabemos que hay una relación entre depresión y tabaquismo, pero hasta ahora tenemos una escasa evidencia sobre los mecanismos intrínsecos de la misma. Excepto escasas excepciones, los estudios realizados se centran exclusivamente en la depresión mayor pero no valoran otros subtipos de depresión. En un reciente estudio de Dierker et al (30) sobre este tema, se encontró que el patrón de agregación entre depresión y tabaquismo no es homogéneo, sino que difiere según el tipo de depresión. Encontraron evidencias sobre una etiología común entre distimia y tabaquismo severo, pero no así en el caso de la depresión mayor ni de la depresión doble, es decir, de la distimia asociada a la depresión mayor. Estos datos deberán ser corroborados en próximos estudios.

Otro aspecto de gran importancia es el caso de la población infanto-juvenil. Cada día comienzan a fumar 3000 adolescentes en los EEUU. Además, el 80% de los adultos fumadores se convierten en dependientes de la nicotina antes de los 18 años. Estos dos

datos apuntan a la importancia de prestar atención al fenómeno del tabaquismo en la edad infanto juvenil, potenciando especialmente la profilaxis primaria mediante una educación responsable en hábitos de salud o en todo caso una cesación tabáquica temprana en los casos en que lo primero ya no sea posible. Cuando nos centramos en el tema de la comorbilidad en este grupo etario, aunque hay evidencias para pensar en una relación bidireccional entre tabaquismo y depresión mayor, en el momento actual existen mayores evidencias de que la depresión mayor es un factor de riesgo para el tabaquismo que al contrario. La relación entre depresión como factor de riesgo para la dependencia al tabaco se basa en los resultados de diversos estudios longitudinales o de seguimiento, de mayor valor que los estudios transversales en los que se propone la tesis del tabaquismo como factor de riesgo para la depresión. Sin embargo, debemos hacer notar que también en algunos estudios longitudinales se han encontrado datos que apoyan esta última tesis. En una reciente revisión (31) sobre comorbilidad psiquiátrica en adolescentes fumadores se demostró su alta frecuencia, especialmente con alteraciones de la conducta, depresión mayor y trastornos por abuso de alcohol y otros tóxicos. Tanto el inicio precoz del tabaquismo, por debajo de los 13 años, como las alteraciones de conducta se mostraron como fuertes predictores de psicopatología en etapas posteriores de la vida. A pesar de esta alta comorbilidad, concluyen los autores, muy pocos adolescentes en seguimiento psiquiátrico están diagnosticados de dependencia tabáquica o reciben un tratamiento de deshabituación.

## **HIPÓTESIS SOBRE LA COMORBILIDAD**

Diversos estudios han explorado la relación causal entre depresión mayor y tabaquismo (24), postulando tres hipótesis explicativas:

La primera es la **hipótesis de la automedicación**, según la cual lo primario en aparecer sería la depresión mayor, y la nicotina se utilizaría debido a sus acciones activadoras dopaminérgicas y noradrenérgicas similares a las de los fármacos antidepresivos, con lo que atenuaría la sintomatología afectiva. La capacidad de la nicotina para aliviar algunos de los síntomas de la depresión mayor por su acción sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico de recompensa podría ser la explicación de esta comorbilidad. Apoyando esta hipótesis, un estudio en el que se trató con parches de nicotina a pacientes deprimidos no fumadores demostró mejoría de la clínica depresiva. Además, fármacos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos tricíclicos y el bupropion han demostrado tener acción sobre receptores nicotínicos. En un reciente estudio sobre el valor de recompensa que los fumadores dan a la conducta de fumar se encontró que la tasa de beneficios que daban al consumo de tabaco los pacientes con depresión mayor o con esquizofrenia era casi el doble de la que daban los fumadores sin patología psiquiátrica, por lo que a pesar de que todos los grupos le atribuían inconvenientes comparables, eran los pacientes psiquiátricos los que necesitaban más incentivos para el cese del consumo, sin apreciarse diferencias entre pacientes con depresión y pacientes con esquizofrenia. Los autores atribuyen este hecho a la acción de la nicotina sobre el sistema de recompensa cerebral y sobre diversos neurotransmisores, lo que podría mejorar ciertas alteraciones producidas por la enfermedad psiquiátrica (32). Recientemente Murphy et al (33) encontraron en un estudio de seguimiento con cohortes consecutivas que el tabaquismo al inicio del estudio no predecía la aparición de depresión, pero los sujetos que se deprimían tenían más probabilidad de comenzar o continuar fumando y menor probabilidad de abandonar el tabaco que aquellos que nunca habían tenido una depresión. Los autores concluyen que esta relación puede tener que ver con la automedicación, aunque afir-

ma que la relación entre tabaco y depresión probablemente es múltiple y más compleja. En un reciente artículo, Cárdenas et al (34) hipotetizaban que el nexo entre la depresión y la dependencia a la nicotina podría ser una disfunción en el sistema dopaminérgico de recompensa cerebral, de forma que el uso de nicotina modulara la actividad del mismo mediante favorecimiento de la actividad dopaminérgica y consecuentemente mejorara la clínica depresiva. Los datos sin embargo mostraban que aunque el sistema de recompensa cerebral puede ser disfuncional en estos pacientes con depresión, el uso crónico de nicotina no favorece la acción dopaminérgica.

La segunda es la **hipótesis neuroquímica**, en la que lo primario sería el uso de nicotina, postulándose que el uso crónico de nicotina causaría una alteración de la regulación en las regiones cerebrales que modulan el afecto, con la consiguiente aparición de clínica depresiva al dejar de consumir nicotina debido a la alteración del equilibrio conseguido previamente. En varios estudios, sujetos sin antecedentes psiquiátricos desarrollaron tras dejar de fumar clínica depresiva significativa que requirió intervención psiquiátrica; se han descrito otros casos en los cuales tras la cesación del consumo de tabaco diversos pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos presentaron cuadros de manía. Aquí podríamos citar un reciente estudio de Scarinci et al (35), en el cual se observa que aunque la prevalencia de antecedentes de depresión mayor era mayor entre las fumadoras que entre las ex fumadoras, y entre éstas que entre las que nunca habían fumado, la mayoría de las que había fumado alguna vez (81,3%) comenzó a fumar y se hizo dependiente de la nicotina (63,6%) antes de su primer episodio de depresión mayor.

Por último encontramos la **hipótesis de la vulnerabilidad común**, en la que se piensa que no hay un trastorno que predisponga al otro, sino que se valora la existencia de una predisposición común a ambos trastornos por medio de un tercer factor, que podría ser la existencia de factores genéticos

compartidos que predispondrían a algunos individuos a tener una mayor vulnerabilidad a ambas alteraciones. Actualmente ésta es la hipótesis que se acerca más a una explicación de lo que podría ser la compleja realidad etipopatogénica de la relación entre tabaquismo y depresión. En un estudio de seguimiento durante cinco años con adolescentes, se constató que la historia de depresión mayor aumentaba el riesgo de dependencia a la nicotina, y que así mismo la historia de dependencia a la nicotina aumentaba el riesgo de depresión mayor. Fergusson et al (36) realizaron el seguimiento de 947 niños desde el nacimiento hasta los 16 años, concluyendo que la asociación entre depresión y nicotina ya se encuentra bien establecida a esa edad y que depende de factores comunes a ambas situaciones. Otros estudios adolecen de estar realizados sobre población adulta, con lo que no permiten determinar a que edad se establece la relación entre nicotina y tabaco, pero tanto el estudio de Fergusson et al (36) como otros realizados previamente nos indican que esta asociación se consolida durante la adolescencia, basándose para ello en la observación de que tanto las alteraciones depresivas como el tabaquismo aumentan rápidamente desde los 14 hasta los 18 años. El autor cree que estos factores comunes serían de tipo social y relacionados con la infancia, pero acepta que pueden tener una base genética. Esta base genética ya había sido propuesta por otros autores como Kendler et al (24), que realizaron un estudio sobre 1566 gemelos, observando que la historia familiar de tabaquismo aumentaba el riesgo de depresión mayor, mientras que la historia familiar de depresión mayor aumentaba el riesgo de tabaquismo. Concluyeron que la asociación entre tabaquismo y depresión mayor está mediada por factores familiares, de base genética, que predisponen a ambas alteraciones. En esta línea, los estudios en gemelos (21,22) apoyan la hipótesis de que variaciones genéticas en algunos sistemas de neurotransmisión podrían influenciar tanto la probabilidad de desarrollar la dependencia a la nicotina como la probabilidad de sufrir depresión mayor.

También se ha apuntado hacia los rasgos de personalidad, en concreto el neuroticismo, que podría estar influenciado por factores genéticos y cumpliría esa función de factor común, o hacia las alteraciones de conducta de aparición precoz. Recientes estudios presentan los síntomas comportamentales de la definición de dependencia nicotínica del DSM ( fumar más de lo propuesto, intento fallidos de abandonar o de disminuir el consumo), como asociados con la depresión mayor. Sugieren que estos síntomas podrían estar relacionados con la dependencia más severa y con rasgos de personalidad como el neuroticismo, el cual ha sido asociado con el trastorno de ansiedad y con la depresión, además de con la dependencia de nicotina. Estos síntomas comportamentales podrían ser el nexo de unión entre la dependencia a la nicotina y la depresión mayor.

Otra línea de investigación examina la relación entre fumar y estado de ánimo negativo, término que aúna diversas respuestas emocionales negativas, entre las que se incluyen disforia, ansiedad, rabia y frustración, y en las que los fumadores puntúan más alto. El estado de ánimo negativo se ha asociado con la urgencia de fumar, la conducta de fumar y las recaídas, siendo éste el único factor predictivo de recaída. Se hipotetiza que tanto las múltiples acciones reforzadoras de la nicotina como su rapidez de acción permitiría a los fumadores usarla como una estrategia de afrontamiento ante el estrés y el afecto negativo. Se ha observado que los fumadores que padecen una depresión mayor muestran menores reducciones del afecto negativo y menor estimulación cuando fuman que los fumadores sin depresión. Además, los fumadores con depresión refieren como razones para fumar el aumento del nivel de alerta y la disminución del afecto negativo. En diversos estudios (37) se pone de manifiesto la relación entre afecto negativo y recaída tabáquica, llegando a estar presente en el 38% de éstas. También se recalca la relación entre afecto negativo, depresión y cantidad consumida de tabaco, especialmente en los sujetos que consumen

31 o más cigarrillos al día. En los estudios previos se ha constatado que la asociación entre afecto deprimido y tabaquismo podría ser más fuerte entre aquellas personas con escasas habilidades cognitivas de afrontamiento. Rabois et al (38) han encontrado recientemente, en contra de las predicciones, que el afecto no interactúa con las estrategias cognitivas de afrontamiento, por lo que no produce diferencias de éxito en la autoeficacia o en las tentaciones de consumir. Sin embargo, de forma subjetiva los pacientes con niveles más bajos de afecto positivo y de estrategias de afrontamiento tras el tratamiento sí que se notan especialmente tentados a consumir. En un estudio (39) sobre 3200 finlandeses se observó que los niveles más elevados de depresión estaban relacionados en las mujeres con mayores niveles de motivación para dejar de fumar pero a su vez relacionados con peores niveles de autoeficacia para obtenerlo, sobre todo en hombres. Se han publicado recientemente las conclusiones de un estudio longitudinal (40) a lo largo de 21 años sobre una población de 1265 individuos, en el que se afirma que gran parte de la asociación entre tabaco y depresión se debe a factores de confusión asociados con ambas situaciones. A pesar de esto, tras controlar estos factores siguen encontrándose evidencias de un nexo común entre tabaco y depresión, aunque los autores afirman desconocer cual es exactamente la dirección que sigue esta relación.

## TRATAMIENTO

La deshabitación tabáquica resulta un proceso difícil que puede llegar a precisar de varios intentos antes de llegar a la abstinencia continuada, pasando por fases de avance y de retroceso, tal y como se sugiere en el esquema evolutivo de los estadios de cambio que propusieron Prochaska y Di Clemente (41). Se ha constatado que esta dificultad es mayor en el caso de los pacientes psiquiátricos, que presentan unas menores tasas

de abandono del tabaquismo, para lo que se aducen causas como los efectos de la nicotina sobre la función cognitiva y afectiva, la disminución de los efectos secundarios de los psicofármacos y la acción sobre el sistema de recompensa cerebral, entre las más importantes. En un reciente estudio (32) se ha observado que los pacientes con esquizofrenia o con depresión mayor elegían fumar como su actividad preferida más a menudo que el grupo control de fumadores sin patología psiquiátrica. Además daban un valor casi el doble que el grupo control a los beneficios que otorgaban a fumar y sentían que necesitarían más incentivos para abandonar el tabaco, a pesar de que todos los grupos coincidían en tasas comparables de inconvenientes. Otros datos destacan que la función sedativa de la conducta de fumar es una razón importante para fumar entre los pacientes deprimidos, aunque no aprecia que exista relación entre ésta y el grado de dependencia nicotínica, relación que sí se observa sin embargo entre la función estimulante de la conducta de fumar y el grado de dependencia nicotínica. Esto nos indica la especial atención que debemos dedicar en estos grupos de pacientes con dependencia de nicotina.

Dada la asociación entre tabaquismo y depresión mayor cabe plantearse si sería correcto el tratamiento conjunto de depresión y cesación del consumo, e incluso si el tratamiento con fármacos antidepresivos podría reducir los síntomas depresivos que interfieren con el logro de la cesación, mejorando el grado de abstinencia. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto que la cesación tabáquica mediante tratamiento sustitutivo de la nicotina y técnicas conductuales, asociado a tratamiento cognitivo similar al usado en los pacientes con depresión, mejora el pronóstico de la cesación en la población de fumadores con antecedentes de depresión (42). Dentro de los fármacos antidepresivos, se han realizado ensayos con doxepina, ISRS, bupropion y nortriptilina, con resultados esperanzadores en la mayoría de ellos, especialmente el bupropion y la nortriptilina, que en ensayos a doble ciego han

resultado mejores que el placebo en sujetos fumadores con y sin antecedentes de trastorno afectivo. Concretamente la nortriptilina ha conseguido una tasa de cesación a los seis meses del 14%, comparado con un 3% con placebo (42). Sin embargo, y debido sobre todo a sus importantes efectos secundarios, ha quedado relegada a un segundo plano. No es el caso del bupropion, un fármaco cuya acción como antidepresivo ya era conocida desde hace tiempo, y que a pesar de ser un fármaco habitualmente usado en EEUU no se comercializa en nuestro país con este fin, estando aprobado sin embargo su uso como fármaco útil para la deshabituación tabáquica. Se cree que el bupropion actúa en la deshabituación de nicotina sobre los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos, los mismos que utiliza para ejercer su acción antidepresiva. Las tasas de abstinencia obtenidas en diversos estudios (43,44) avalan su utilización, ya que consigue duplicar las que se obtienen con placebo. El uso combinado de bupropion con sustitutivos de la nicotina no ha demostrado sin embargo ser más efectivo que cualquiera de los dos por separado, desde un punto de vista estadísticamente significativo. Otros antidepresivos como los inhibidores de la MAO bloquean la catabolización de dopamina mediante el mismo mecanismo que la nicotina, y aunque podrían tener un lugar en el tratamiento del tabaquismo, la dificultad de su uso y sus peligrosos efectos secundarios los han relegado a un segundo plano. Recientemente, Pomerleau et al (25) han cuantificado la sintomatología depresiva en un grupo de 931 mujeres, divididas según fueran fumadoras, ex fumadoras o no fumadoras. Han encontrando iguales tasas de depresión entre las ex fumadoras que entre las fumadoras, observando además que éstas últimas eran menos reacias que las no fumadoras a tomar antidepresivos. De estos datos se extrapola la necesidad de tener en cuenta la persistencia de clínica depresiva tras el programa de cesación tabáquica en las intervenciones que se realicen en fumadores con depresión concomitante. También hay otros estudios con resultados no tan optimistas, como el realizado por Covey et al (45) con

134 fumadores con historia de depresión mayor, en el que el uso de sertralina para ayudar a la cesación tabáquica produjo una mejoría de la clínica de abstinencia, especialmente en las subescalas de irritabilidad, ansiedad, craving e inquietud, aunque no aportó mayores tasas de abstinencia. Conclusiones parecidas obtienen Killen et al (46) al comparar las tasas de cesación tabáquica en tres grupos, uno con parches de nicotina y los otros dos con diferentes dosis de paroxetina asociadas a los parches de nicotina. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, aunque el tratamiento combinado sí se demostró superior en su capacidad para reducir los síntomas depresivos y el craving asociado a la cesación. También llegan a la misma afirmación Dalack et al (47) al estudiar a 368 fumadores que entran en un programa de cesación tabáquica. Observan que los sujetos con antecedentes de depresión mayor se ven a sí mismos como más sintomáticos en la esfera afectiva que aquellos que no tienen antecedentes. Algunos de estos síntomas afectivos, que son autoinformados, como la tensión, la ira o la depresión se aminoran en el grupo que ha recibido fluoxetina en comparación con el grupo placebo, pero no hay cambios significativos globales que nos hagan pensar que la fluoxetina es mejor que el placebo. En general, todos los trabajos coinciden en que el uso de ISRS mejora la sintomatología de abstinencia pero todavía no se ha demostrado que aporten ningún beneficio en las tasas de mantenimiento de abstinencia. Pomerleau et al (48) intentan averiguar si la prolongación del tratamiento sustitutivo con nicotina puede mejorar las tasa de cesación en pacientes con antecedentes de alteraciones depresivas inducidas por la abstinencia tabáquica, y encuentran que no hay diferencias en las tasas de abstinencia o de recaída entre ambos grupos, pero sí que hay menor *craving* en el grupo que mantiene los parches de nicotina durante 8 semanas adicionales. También se ha observado que en pacientes con antecedentes de depresión que entran en un programa de cesación tabáquica, los que abandonan precozmente tienen tasas de tabaquismo más elevadas que los que aban-

donan más tarde, y además presentan más síntomas de depresión.

Otra cuestión no resuelta es si los fumadores con historia de depresión presentan clínica afectiva genuina durante la abstinencia o simplemente sintomatología que remeda el carácter depresivo. En este sentido, en un estudio de Breslau y Johnson(49) se objetivó que la dependencia de nicotina definida según el test de Fagerström no se correlacionaba con síntomas depresivos o con la severidad de la depresión durante la cesación, pero la dependencia de nicotina definida con criterios DSM sí se encontraba asociada tanto a la historia previa de depresión mayor como a la aparición de depresión. En este mismo artículo (49) se cita la opinión de Pomerleau que ha puesto de manifiesto las discrepancias entre el diferente grado de asociación que se obtiene al intentar relacionar la depresión mayor con las diferentes definiciones de dependencia a la nicotina, y sugiere que esta disonancia podría deberse a que esta asociación observada entre la depresión y la dependencia a la nicotina según los criterios DSM es de carácter espurio, debido a la inclusión de clínica de abstinencia en los criterios DSM de dependencia. De esta forma, los sujetos con historia de depresión mayor pueden erróneamente aparecer como cumpliendo criterios de dependencia porque tras cesar de fumar experimentan tristeza, disminución de concentración y alteraciones del sueño. Sin embargo esta clínica sería debida a la patología afectiva subyacente, lo que ocurre es que mientras el sujeto está fumando la nicotina alivia en parte estos síntomas y hace que no sean tan llamativos. En el estudio de Breslau y Johnson (49), sin embargo, no se ratifica esta impresión previa de Pomerleau, sino que se propone que la asociación entre la definición de dependencia a la nicotina según los criterios DSM y la depresión mayor es debida a los síntomas comportamentales y no a los síntomas fisiológicos. Estos síntomas comportamentales podrían estar relacionados con rasgos de personalidad, tales como el neuroticismo, que ha demostrado estar asociado tanto a la

depresión como a la dependencia nicotínica. Otra interesante conclusión de este estudio es que la dependencia de nicotina, tanto si está definida con los criterios DSM como si lo está mediante el test de Fagerström, sirve para predecir prospectivamente la cesación tabáquica, aunque la potencia predictiva de la primera definición es mucho más débil. La frecuencia de síntomas depresivos es inferior al 30% en el síndrome de abstinencia de nicotina en los fumadores sin antecedentes de depresión mayor, alcanzando el 75% en aquellos pacientes que sí presentan antecedentes. En éstos, la clínica del síndrome de abstinencia es además de mayor intensidad. En una muestra de 126 sujetos que abandonaron el tabaco, Covey et al (50) encontraron a los tres meses una incidencia de depresión mayor del 2%, 17% y 30% entre aquellos sin historia de depresión mayor, con un único episodio o con episodios recurrentes, respectivamente. De los datos del estudio se concluye que los antecedentes de depresión mayor y la clínica de abstinencia, de forma independiente, son predictores de depresión mayor tras el cese del consumo de tabaco. La aparición de síntomas depresivos durante la abstinencia es además un importante predictor de recaídas en el consumo tabáquico. En este sentido, cabe destacar el estudio de Killen et al (51) con 224 fumadores que realizaron cesación tabáquica. De ellos, el 20% había sufrido previamente algún episodio de depresión mayor. Durante la cesación, el 4% (4 hombres y 6 mujeres), sufrió un episodio de depresión mayor, y sólo 2 de estos 10 pacientes mantuvieron la abstinencia al final del tratamiento. Aquellos pacientes que mostraron importantes incrementos de síntomas depresivos entre el principio del estudio y el final del tratamiento presentaron menos tasas de abstinencia en el seguimiento posterior. De aquí podemos inferir la importancia que tienen para el éxito terapéutico no solo la aparición de clínica depresiva sino también la gravedad de la misma. Sin embargo, la consecución o no de abstinencia al final del tratamiento no predice la aparición de depresión. También se ha encontrado relación entre la aparición temporal de clínica depresiva y las

recaídas, mostrando que la aparición temprana de esta clínica implica recaídas más rápidas (52). En general, si aparece clínica depresiva severa tras la cesación tabáquica ocurre en un rango temporal que va desde el segundo día hasta las seis semanas. Por otra parte, el abandono del tabaco en sujetos con antecedentes de trastorno afectivo conlleva un elevado riesgo de recurrencia sintomática afectiva. En un estudio (50) se observó la frecuencia de episodios de depresión mayor tras el cese de consumo de nicotina, y se observó que en sujetos sin historia previa depresiva era del 2%, en aquellos con un episodio depresivo previo era del 17% y en aquellos con más episodios previos llegaba a ser del 30%. Los factores de riesgo para desarrollar depresión mayor fueron sexo femenino, alta puntuación en escalas de depresión al final del tratamiento así como un gran número y severidad de síntomas de abstinencia. De todos estos estudios podemos inferir que los sujetos dependientes de nicotina que presentan antecedentes de depresión mayor son más vulnerables al desarrollo de un trastorno afectivo o a la presencia de sintomatología depresiva durante la abstinencia de nicotina. Hitsman et al (53), sin embargo, aportan recientemente datos radicalmente diferentes a los encontrados hasta ahora, que deberán ser analizados concienzudamente. Realizan un meta-análisis de quince estudios previos, en el que encuentran que las tasas de abstinencia, tanto a corto como a largo plazo, no difieren entre fumadores con o sin antecedentes de depresión. En el estudio de Vázquez y Becoña (54) con 186 pacientes en un programa de cesación de nicotina, se encontró que la sintomatología depresiva era un predictor negativo de abstinencia a los doce meses pero no al final del tratamiento, en contra de estudios previos en los que la relación entre la sintomatología depresiva y las menores tasas de abstinencia era estable. Los autores inferían de este resultado que por tanto no era necesario realizar ningún tratamiento adicional sobre los síntomas afectivos, pues al final no alteraban los resultados de la cesación.

Se ha llegado a pensar en el uso de nicotina en pacientes con depresión mayor para mejorar la clínica afectiva, ya que hay datos sobre pacientes no fumadores diagnosticados de depresión mayor, en los que el uso de parches de nicotina produjo una mejoría de los síntomas depresivos. Sin embargo, hay que interpretar estos resultados con gran cautela, tanto por el limitado tamaño de la muestra en estudio como por las implicaciones de sus resultados (55).

Actualmente hay autores que hablan no tanto de la relación entre tabaquismo y la depresión, que es fácilmente detectable, sino de la relación entre tabaquismo y clínica depresiva subsindrómica, que tendría una entidad propia y no sería equiparable a un estado previo o posterior a un episodio depresivo mayor. Esta clínica no tendría el grado cuantitativo como para detectarse de forma rutinaria, ya que no llega a constituirse en síndromes depresivos completos y puede pasar inadvertida, y sin embargo parece tener una gran importancia en las tasas de abstinencia tabáquica. Ya previamente se había encontrado que los pacientes con clínica afectiva subsindrómica presentaban tasas parecidas a las de aquellos con depresión en items tales como aumento de los días de baja laboral, aumento del uso de los recursos sanitarios y de salud mental, así como en disminución del funcionamiento social y ocupacional. Insisten en la necesidad de buscar de forma activa esta clínica para actuar sobre ella y mejorar con ello las tasas de cesación. Borrelli et al (56) observaron que los pacientes que sufrían un episodio de depresión mayor tras abandonar el tabaco habían puntuado significativamente más alto en medidas de humor deprimido subsindrómico previas al inicio de la cesación que los que no desarrollaban depresión. En un reciente trabajo de Lagrue et al (57) sobre una serie de 400 fumadores severos, se encontró clínica subsindrómica de ansiedad o de depresión en el 34%, que aparecía combinada en dos tercios de la muestra. En estos pacientes, las recaídas eran más frecuentes a pesar de la terapia sustitutiva de nicotina. Incluso se ha llegado

a estudiar si hay relación entre la fase del ciclo menstrual y las tasas de abstinencia en pacientes depresivas que entran en programas de cesación tabáquica, sin encontrarse datos que soporten esta hipótesis.

Otro aspecto importante a valorar son las interacciones farmacocinéticas del tabaco sobre numerosos fármacos, entre ellos la mayoría de los antidepresivos y de los neurolépticos. Este es un tema de extrema importancia ya que los trastornos de los que estamos hablando, especialmente el trastorno bipolar y la depresión mayor, suelen requerir tratamientos largos cuando no indefinidos con fármacos antidepresivos, neurolépticos y estabilizadores del humor. Son los hidrocarburos del tabaco y no la nicotina los que producen inducción del sistema metabolizador hepático, a nivel de la subunidad 1A2 del citocromo P450. También podemos hablar de las interacciones farmacodinámicas entre el tabaco y los diferentes fármacos. En el caso de los antipsicóticos, parece demostrado que el consumo de tabaco reduce los niveles de los mismos, siendo necesaria una mayor dosis para obtener los mismos efectos en estos pacientes. En un estudio llevado a cabo con fumadores que no padecían ninguna enfermedad psiquiátrica ni seguían ningún tratamiento, se observó que la administración de haloperidol oral causaba un aumento del consumo de nicotina estadísticamente significativo si se comparaba con la respuesta al placebo, lo que los autores interpretan como el intento de estimular mediante la nicotina las vías dopaminérgicas de recompensa que habían quedado previamente inhibidas por la acción deplectora de dopamina del haloperidol.

## NICOTINA Y TRASTORNO BIPOLAR

En un estudio retrospectivo (58) se comparó un grupo de 51 pacientes con trastorno bipolar con una muestra de la población general. Se encontró que el trastorno bipolar, al igual que otros trastornos psiquiátricos, está asociado tanto con el uso de tabaco,

sobre todo en varones, como con la dependencia, por igual en ambos sexos. También se encontró, al igual que en la población general, una asociación positiva entre tabaco y alcohol. Los pacientes con trastorno bipolar presentaban tasas de consumo de tabaco más elevadas que la población general, con cifras del 51% frente al 33% de los controles, y además fumaban una mayor cantidad de cigarrillos. La mayoría de los pacientes de esta muestra, en concreto el 72%, comenzaba su dependencia del tabaco antes del desarrollo de la enfermedad, lo cual sugieren los autores puede estar relacionado con una vulnerabilidad común a ambas patologías. La otra opción que sugieren, siguiendo la hipótesis de la automedicación de los pacientes con esquizofrenia, es que el tabaco podría ser usado como automedicación para corregir los síntomas prodrómicos de la enfermedad que todavía nos pasarían desapercibidos. Objetivaron además una especial dificultad en el abandono del tabaco entre las mujeres con trastorno bipolar, con una tasa del 8% frente al 25% de la población general. Estos datos sin embargo están limitados por el tipo de estudio y el tamaño de la muestra, por lo que es necesaria una investigación más amplia. Las tasas de prevalencia encontradas concuerdan con las obtenidas en otro estudio (59) de 70 pacientes con trastorno bipolar, en el que eran del 43%; obtenían además importantes datos sobre la influencia genética, ya que hasta el 53% de los pacientes provenían de familias donde al menos un progenitor era fumador. En este reciente estudio en Israel (59) entre pacientes con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar se han obtenido sin embargo algunos datos diferentes a los encontrados hasta ahora por todos los estudios previos, pues aunque la tasa de fumadores en los pacientes con trastorno bipolar era idéntica a los datos previos, se equiparaban la tasa de fumadores en la esquizofrenia a la del trastorno bipolar, con un 45% frente a un 43% respectivamente, que los autores explican recurriendo a la hipótesis dopaminérgica como origen común de la dependencia nicotínica en ambas patologías,

ya que según ellos, si tuvieran orígenes diferentes, las tasas no serían tan concordantes. Estos datos sin embargo son preliminares y deberán ser corroborados por nuevos estudios. También hay un estudio (60) sobre la dependencia nicotínica y su relación con síntomas psicóticos en pacientes fumadores con trastorno bipolar, en el que se encuentra una relación significativa entre tabaquismo y antecedentes de síntomas psicóticos. Además hay una relación proporcional entre severidad del tabaquismo y cantidad de clínica psicótica, y se objetiva que la prevalencia y la severidad del tabaquismo son predictores de la severidad de la clínica psicótica. Los datos obtenidos en los estudios sobre pacientes con trastorno bipolar son importantes, pero todavía deberán realizarse estudios más amplios hasta que podamos afianzar el conocimiento en esta área, dado que hasta hace poco no había sido un tema de interés para la investigación

## CONCLUSIONES

El tabaquismo es un importante problema de salud pública, que día a día va cobrando mayor importancia tanto en el ámbito médico como entre la población general. Además, progresivamente se va consolidando la imagen del tabaquismo como una enfermedad adictiva, despojándole de esa aura previa minimizadora y permisiva. Actualmente parece que la hipótesis explicativa más coherente para la comorbilidad entre tabaco y depresión es la hipótesis de la vulnerabilidad común, en la que habría factores subyacentes comunes que predispondrían a padecer ambas alteraciones. Esta explicación es bastante plausible para el caso de la depresión mayor, que ha sido el más estudiado hasta el momento, pero deberá estudiarse más a fondo en el caso del trastorno bipolar y de las otras alteraciones afectivas menores. Entre la población que padece trastornos depresivos, el tabaquismo tiene unas características propias y unas dificultades específicas, que

deben hacernos pensar en un tratamiento y un manejo diferenciado de estas situaciones, sobre todo por la mayor dificultad en la obtención de abstinencia tabáquica estable y por la posibilidad de recurrencia o empeoramiento de la clínica afectiva subyacente. El tratamiento con sustitutivos de nicotina sigue siendo de primera línea, junto con el uso de bupropion, que además puede resultar una ayuda específica en este tipo de población, por sus propiedades antidepresivas intrínsecas. El uso de otros antidepresivos debe estudiarse todavía con más detenimiento antes de poder decantarnos por su utilización rutinaria. Para finalizar, conviene recalcar que también en el caso de la comorbilidad entre depresión y tabaquismo hay que hacer referencia a una población especial como es la población infanto-juvenil. A pesar de la alta prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con patología psiquiátrica, es un problema que no suele abordarse, lo cual perpetúa la cadena del tabaquismo en la vida adulta y evita a estos pacientes beneficiarse de una "vida sin humo". Es vital por tanto realizar a este nivel una actuación intensa y enérgica.

## REFERENCIAS

- (1) Karan LD, Rosecrans JA. Addictive capacity of nicotine. In: Piasecki M, NewhousePA (eds). Nicotine in psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics. Washington: American Psychiatric Press; 2000. p 83-107.
- (2) American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- (3) Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Setner F, Tipp JE, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. J Am Med Assoc 1990; 264: 1546-49.
- (4) Cooney JL, Stevens TA, Cooney NL Comorbidity of nicotine dependence with psychiatric and substance-use disorders. In: Kranzler HR, Rounsaville BJ (Eds.). Dual diagnosis and

- treatment. New York: Marcel Dekker; 1998. p: 223-61.
- (5) Ziedonis DM, Williams JM. Management of smoking in people with psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16(3):305-315.
  - (6) Breslau N, Andreski P, Kilbey MM. Nicotine dependence in an urban population of young adults: Prevalence and co-morbidity with depression, anxiety and other substance dependencies. *NIDA Res Monogr* 1991; 105:458-459.
  - (7) Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. DSM-III-R nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. *Addiction* 1994; 89:743-54.
  - (8) Glassman AH. Cigarette smoking and its comorbidity. *NIDA Res Monogr* 1997;172:52-60.
  - (9) Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-7.
  - (10) DeLeon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152:453-455.
  - (11) De León J, Díaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002; 56(1-2): 47-54.
  - (12) De León J, Becoña E, Gurpegui M, González-Pinto A, Díaz FJ. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9): 812-6.
  - (13) Picciotto M, Brunzell D, Caldarone B. Effect of nicotine and nicotine receptors on anxiety and depression. *Neuro Report* 2002; 13(9):1097-106.
  - (14) Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 464-9.
  - (15) Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 135-74.
  - (16) Summers KL, Giacobini E. Effects of located and repeated systemic administration of nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995; 20: 753-759.
  - (17) Prat G, Pinet MC. Capacidad adictiva de la nicotina. *Psiquiatría y Atención Primaria* 2001; sup 1:5-8.
  - (18) Stolerman IP. Behavioural pharmacology of nicotine: multiple mechanisms. *B J Add* 1991; 86: 533-536.
  - (19) Lerman C, Caporaso N, Main D, Audrai J, Boyd NR, Bowman ED, et al. Depression and self-medication with nicotine: The modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. *Health Psychol* 1998; 17:56-62.
  - (20) Lai I, Hong Ch, Tsai S. Association study of nicotinic-receptor variants and major depressive disorder. *J Affect Dis* 2001; 66:79-82.
  - (21) Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking-A study of male twin. *N Engl J Med* 1992; 327:829-33.
  - (22) Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: Evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addic Behav* 1993; 18:19-34.
  - (23) Arinami T, Ishiguro H, Onaivi E. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eu J Pharmacol* 2000; 410:215-26.
  - (24) Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression. A casual analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:36-43.
  - (25) Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Patterns of depressive symptomatology in women smokers, ex -smokers, and never-smokers. *Addict Behav* 2003; 28(3): 575-82.
  - (26) Cargill BR, Emmons KM, Kalher CW, Brown RA. Relationship among alcohol use, depression, smoking behavior, and motivation to quit smoking with hospitalized smokers. *Psychol Addict Behav.* 2001; 15(3): 272-5.
  - (27) Glassman AH, Stetner F, Walsh Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, Covey LS. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomised trial. *J Am Med Assoc.* 1988; 259: 2863-6.

- (28) Tsoh J, Lam J, Delucchi K, Hall S. Smoking and depression in chinese americans. *Am J Med Sci* 2003; 326(4): 187-91.
- (29) Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski PMA. Major depression and stages of smoking: A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 161-6.
- (30) Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, Merikangas KR. Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6): 947-53.
- (31) Upadhyaya H, Deas D, Brady K, Kruesi M. Cigarette smoking and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(11): 1294-305.
- (32) Spring B, Pingitore R, McChargue DE. Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 316-22.
- (33) Murphy J, Horton N, Monson R, Laird N, Sobol A, Leighton A. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling county. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9): 1663-9.
- (34) Cárdenas L, Tremblay LK, Naranjo CA, Herrmann N, Zack M, Busto UE. Brain reward system activity in major depression and comorbid nicotine dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(3): 1265-71.
- (35) Scarinci IC, Thomas J, Brantley PJ, Jones GN. Examination of the temporal relationship between smoking and major depressive disorder among low-income women in public primary care clinics. *Am J Health Promot* 2002; 16(6): 323-30.
- (36) Fergusson D, Lynskey M, Horwood L. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(11): 1043-7.
- (37) Hall SM, Muñoz RF, Reus VI, Sees KL. Nicotine, negative affect, and depression. *J Consul Clin Psychol* 1993; 61:761-7.
- (38) Rabois D, Haaga DA. The influence of cognitive coping and mood on smokers' self-efficacy and temptation. *Addic Behav* 2003; 28(3): 561-73.
- (39) Haukkala Ari, Uutela A, Vartiainen E, Mcalister A, Knekt P. Depression and smoking cessation: the role of motivation and self-efficacy. *Addic Behav* 2000; 25(2):311-6.
- (40) Fergusson DM, Goodwin RD, Horwood LJ. Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med* 2003; 33(8): 1357-67.
- (41) DiClemente CC, Prochaska JO, Gibertini MJ. Self-efficacy and the stages of change of smoking cessation. *Cognit Ther Res* 1985; 9:181-200.
- (42) Hall SM, Reus VI, Muñoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz MA, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:683-90.
- (43) Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174:173-8.
- (44) Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzalez D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-33.
- (45) Covey L, Glassman A, Stetner F, Rivelli S, Stage K. A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10): 1731-7.
- (46) Killen J, Fortmann S, Schatzberg A, Hayward C, Sussman L, Rothman M, et al. Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(5): 883-9.
- (47) Dalack GW, Glassman AH, Rivelli S, Covey L, Stetner F. Mood, Major depression, and fluoxetine response in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 398-403.
- (48) Pomerleau OF, Pomerleau CS, Marks JL, Snedecor SM, Mehlinger AM, Namenek Brouwer RJ, et al. Prolonged nicotine patch use in quitters with past abstinence-induced depressed mood. *J Subst Abuse Treat* 2003; 24(1): 13-8.
- (49) Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Pub Health* 2000; 90(7): 1122-7.
- (50) Covey L, Glassman A, Stetner F. Major depression following smoking cessation. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(2): 263-265.

- (51) Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav* 2003; 28(3): 461-70.
- (52) Pomerleau CS, Brouwer RJ, Pomerleau OF. Emergence of depression during early abstinence in depressed and non-depressed women smokers. *J Adicct Dis* 2001; 20(1): 73-80.
- (53) Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(4): 657-63.
- (54) Vazquez FL, Becoña E. Depression and smoking in a smoking cessation programme. *J Affect Disord* 1999; 55:125-32.
- (55) Salin-Pascual R, Drucker-Colin R. A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport* 1998; 9(1): 57-60.
- (56) Borrelli B, Niaura R, Keuthen NJ, Goldstein MG, DePue JD, Murphy C, et al. Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 534-8.
- (57) Lagrue G, Dupont P, Fakhfakh R. Anxiety and depressive disorders in tobacco dependence. *Encephale* 2002; 28(4): 374-7.
- (58) 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.
- (59) Itkin O, Nemetsi B, Einat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:269-72.
- (60) Corvin A, O'Mahony E, O' Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 35-8.