

---

---

# Tabaco y esquizofrenia

**JOSÉ MARÍA MARTÍNEZ ORTEGA\***; **MANUEL GURPEGUI\***; **FRANCISCO J. DÍAZ\*\***;  
**JOSÉ DE LEON\*\*\***

\* Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina e Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, España.

\*\* Departamento de Estadística, Universidad Nacional, Medellín, Colombia.

\*\*\* Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Universidad de Kentucky, Lexington, EEUU.

Enviar correspondencia a: Dr. Manuel Gurpegi, Depto. de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Av. Madrid 11, E-18071 Granada.  
Tel. 958 240 704. Fax 958 246187. E-mail: gurpegui@ugr.es.

---

---

## RESUMEN

Numerosos estudios en distintos países demuestran repetidamente una asociación significativa entre la esquizofrenia y el fumar tabaco, relativamente independiente de factores socioculturales. En comparación con los fumadores de la población general, los fumadores con esquizofrenia presentan más frecuentemente una alta dependencia nicotínica; pero en esto la esquizofrenia no se distingue de otras enfermedades mentales graves. La elevada prevalencia de "alguna vez fumadores" entre los pacientes con esquizofrenia y el predominio del inicio del fumar antes del diagnóstico sugieren que quienes van a presentar esquizofrenia tienen mayor vulnerabilidad para comenzar a fumar. El efecto reforzante de la nicotina podría ser explicado por la liberación de dopamina, lo que permite enlazar con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco aumentan el metabolismo de la clozapina, la olanzapina y los antipsicóticos típicos. Algunos estudios, con pequeñas muestras, sugieren que los antipsicóticos típicos se asocian a mayor intensidad en el fumar y a dificultad para dejar de fumar; y que la clozapina se asocia a modestas disminuciones en el fumar. La hipótesis de la automedicación en la esquizofrenia propone que el fumar podría tener efectos cognitivos beneficiosos y reducir síntomas depresivos, ansiosos y psicóticos, así como reducir los efectos secundarios de los antipsicóticos y favorecer la interacción social; pero los estudios clínicos no parecen demostrar esos supuestos efectos beneficiosos. Conviene que los clínicos tengan un planteamiento flexible, de modo que, si la abstinencia no es posible, el objetivo pueda ser la reducción del fumar.

**Palabras clave:** *esquizofrenia, tabaco, nicotina, fumar.*

## SUMMARY

Many studies across different countries demonstrate consistently an association between schizophrenia and current smoking. This association is relatively independent of sociocultural factors. Schizophrenia is found to be associated with high nicotine dependence when schizophrenic smokers are compared with smokers from the general population, but not when they are compared with smokers with other severe mental illnesses. The increased prevalence of ever smoking in schizophrenic patients and the higher rates of smoking initiation before schizophrenia starts suggest that people who are going to develop schizophrenia have some risk factors that make them more vulnerable to start smoking. The reinforcing nicotine properties may be associated with dopamine release, which may allow to make links with the dopamine hypothesis of schizophrenia. The polycyclic aromatic hydrocarbons in tobacco smoke are metabolic inducers of clozapine, olanzapine and typical antipsychotics. Limited and small studies suggest that typical antipsychotics may increase smoking and make it difficult to quit smoking, while clozapine treatment is associated with small smoking decreases. The self-medication hypothesis in schizophrenia proposes that smoking would improve cognition, decrease depressive, anxious and positive symptoms, decrease antipsychotic side effects, and favor psychosocial interaction; but clinical studies do not appear to demonstrate these allegedly beneficial effects. Clinicians trying to help patients with schizophrenia quit smoking need to be flexible, so that if abstinence is not possible smoking reduction can be an appropriate goal.

**Key words:** *schizophrenia, tobacco, nicotine, smoking.*

---

## INTRODUCCIÓN

**N**umerosos estudios, realizados en diversos países, demuestran reiteradamente la asociación entre el fumar tabaco y la esquizofrenia. Aunque otras enfermedades psiquiátricas como los trastornos afectivos se asocian al fumar, la asociación entre la esquizofrenia y el fumar parece ser más intensa.<sup>1-5</sup> Esto puede apreciarse en la *Figura*,<sup>1,6-10</sup> la cual muestra que, a nivel mundial, la proporción de pacientes con esquizofrenia que son fumadores tiende a ser más alta que la correspondiente proporción de otros pacientes psiquiátricos y mucho más alta que la proporción para la población general.

Se ha sugerido que los factores biológicos pueden ser la base de la asociación entre la esquizofrenia y el fumar tabaco.<sup>11,12</sup> Parece ser que la asociación entre la esquizofrenia y el fumar es relativamente independiente de factores socioculturales.<sup>5</sup> Si la asociación entre la esquizofrenia y el fumar se observa en diversos medios culturales, entonces es probable que el factor biológico sea la base de tal asociación. Este artículo revisa estudios realizados en diversos países, con el objetivo de examinar la hipótesis de que la asociación entre la esquizofrenia y el fumar tabaco tiene una base biológica y es relativamente independiente de factores socioculturales.

## ALGUNAS DEFINICIONES

Fumar cigarrillos es la manera más frecuente de consumir tabaco en el mundo. Los pacientes con esquizofrenia raramente utilizan otras formas de consumo. Hay varias maneras de describir el fumar tabaco en los estudios de investigación, que se detallan a continuación.

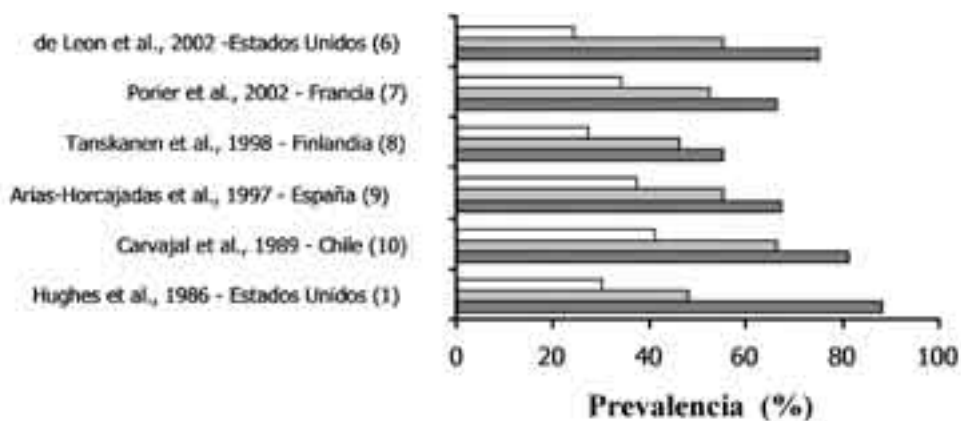
**Fumador actual.** Las encuestas realizadas en la población general habitualmente incluyen al fumador diario y al fumador oca-

sional o no diario, refiriéndose a cualquiera de ellos como "fumador actual" (*current smoker*). En la población general, los fumadores no diarios son una minoría, generalmente menos del 5%.<sup>13</sup> Los fumadores no diarios son excepcionales entre los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, los artículos que describen el fumar actual en pacientes con esquizofrenia, sin especificar a qué tipo de fumador se refieren, es muy probable que incluyan fundamentalmente sólo a fumadores diarios.

**Dependencia de la nicotina.** La dependencia de la nicotina explica que los fumadores persistan en fumar diariamente para evitar síntomas de abstinencia. El DSM-III y sus revisiones posteriores (así como las entrevistas epidemiológicas DIS y CIDI) definen dependencia nicotínica de una manera relativamente compleja; estas definiciones no son utilizadas extensamente y no se han utilizado en ningún estudio publicado sobre el fumar en la esquizofrenia. El Test de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina (FTND)<sup>14</sup> es una herramienta alternativa para el diagnóstico y la cuantificación de la dependencia nicotínica, posiblemente la medida más usada para evaluar la dependencia de la nicotina. El FTND está compuesto por seis elementos y su puntuación total se extiende de 0 a 10; la alta dependencia nicotínica es definida como una puntuación igual o superior a 6.<sup>15</sup> Dos elementos del FTND, cuya suma se denomina *Índice del Fumar Intenso*,<sup>16</sup> reflejan bien<sup>17</sup> la dependencia de nicotina: el ítem 1, que determina el tiempo que discurre desde el despertar hasta el primer cigarrillo del día, y el ítem 4, que determina el número de cigarrillos fumados por día; ambos se puntúan de 0 a 3.

**Fumador intenso.** Otra manera de describir el tabaquismo consiste en computar el número de cigarrillos fumados diariamente. Muchos estudios consideran fumador intenso (*heavy smoker*) a quien consume 30 o más cigarrillos al día;<sup>2,5,6,18</sup> otros estudios, a quien consume 20 o más.<sup>19,20</sup> Otros espe-

**Figura 1.** Ejemplo de algunos estudios que contrastan la prevalencia del fumar en enfermos con esquizofrenia (////), en pacientes con otros trastornos psiquiátricos graves (///) y en la población de referencia (barras vacías)



cifican "más de 30"<sup>21</sup> o "más de 20",<sup>22</sup> siguiendo la estratificación del elemento 4 del FTND; y algunos, más de 25 cigarrillos.<sup>23</sup>

**Alguna vez fumador.** En los estudios transversales, el fumar actual es la combinación de dos factores: haberse hecho fumador alguna vez en la vida (*ever smoker*), que refleja la iniciación al fumar, y no haber dejado de fumar. Desafortunadamente, pocos estudios en pacientes con esquizofrenia describen los porcentajes de sujetos que han fumado alguna vez en la vida o los porcentajes de quienes dejan de fumar.

## EPIDEMIOLOGIA

El haber sido fumador (diario) alguna vez y el fumar actual están influidos por el sexo y por factores socioculturales y económicos. Por ejemplo, actualmente en Estados Unidos, el fumar actual se asocia a los niveles de educación bajos, tanto en los hombres como en las mujeres.<sup>21</sup> En contraste, en algunos países europeos (por ejemplo, España y Francia),

el fumar actual se asocia a los niveles de educación bajos en los hombres pero a altos en las mujeres.<sup>7</sup> En algunos países no occidentales el factor económico es crucial, puesto que muchas personas no pueden permitirse comprar tabaco; y en muchos de estos países es extraordinariamente raro que una mujer fume. Hay que recordar que hace algunas décadas el que una mujer fumase también era raro en las sociedades de Estados Unidos y de Europa. Por lo tanto, no es posible estudiar la asociación de la esquizofrenia con el fumar entre las mujeres de algunos países, puesto que no están expuestas al inicio del consumo. Si en un grupo de individuos es muy poco probable empezar a fumar, es muy poco probable encontrar fumadores con los cuales poder estudiar la asociación. Al estudiar la asociación entre la esquizofrenia y el fumar, también es crucial que los grupos comparativos tengan niveles educativos o socioeconómicos similares a los de los pacientes con esquizofrenia.

### Alguna vez fumadores

Los datos obtenidos a partir de seis estudios<sup>24</sup> permiten comparar la prevalencia de los sujetos que alguna vez han sido fumadores

entre los pacientes con esquizofrenia y entre los individuos de la población general. Esta comparación se hace mediante el cálculo de razones de posibilidades: *odds ratio*<sup>25</sup> (OR), las cuales comparan la posibilidad (*odds*) de que un paciente con esquizofrenia haya fumado alguna vez, con la posibilidad de que un individuo de la población general lo haya hecho. Cuando la OR es significativamente mayor que 1, se considera entonces que la posibilidad para los pacientes con esquizofrenia es significativamente mayor que para los individuos de la población general. Para cada uno de los seis estudios, se calculó una OR. El promedio ponderado<sup>26</sup> de las seis OR, en el que los factores de ponderación fueron los tamaños muestrales de las muestras de pacientes con esquizofrenia, fue de 3,8. Así, a nivel mundial, la posibilidad de que un paciente con esquizofrenia haya fumado alguna vez es 3,8 veces mayor que la correspondiente posibilidad para un individuo de la población general. Siendo oportuno distinguir las prevalencias según el sexo, los tres estudios que comparan la prevalencia en varones proporcionan un promedio ponderado de las OR de 13,8; los dos estudios que ofrecen esta prevalencia en mujeres permiten calcular un promedio ponderado de las OR de 3,6.<sup>24</sup>

Cuatro estudios han comparado la prevalencia de las personas que alguna vez han sido fumadoras entre los pacientes con esquizofrenia y entre los pacientes psiquiátricos con otro diagnóstico. La prevalencia de individuos que han fumado alguna vez entre los pacientes con esquizofrenia es significativamente más alta que entre los otros pacientes [OR de 1,6; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,2-2,1].

En resumen, a pesar del limitado número de estudios, la prevalencia de quienes alguna vez han sido fumadores entre los pacientes con esquizofrenia es más alta que entre la población general y que entre los pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

### Fumadores actuales

De Leon y Diaz<sup>24</sup> han sintetizado datos de 4.352 pacientes con esquizofrenia (de los

que el 64% eran fumadores actuales), de 14 países; su análisis confirma que la prevalencia de fumadores entre los pacientes con esquizofrenia es sensiblemente más alta que entre individuos de la población general, sin importar país, como se ejemplifica en la Figura. Todas las OR que comparan la prevalencia de fumadores actuales en pacientes con esquizofrenia con respecto a la prevalencia de la población general son notablemente mayores de 1; su promedio ponderado es de 6.<sup>24</sup> Al distinguir por sexo, se observa que de un total de 2.665 varones con esquizofrenia (de 22 estudios, en 13 países), el 73% eran fumadores actuales; comparando con los varones de la población general, a partir de 24 OR, se ha podido calcular un promedio ponderado de las OR de 8,1.<sup>24</sup> Y de un total de 1.356 mujeres con esquizofrenia (de 16 estudios, en 10 países), el 43% eran fumadoras actuales; en este caso, el promedio ponderado de 17 OR recopiladas es de 3,2.<sup>24</sup> Así, a nivel mundial, la posibilidad de que un hombre con esquizofrenia sea fumador actual es 8,1 veces más grande que la posibilidad para un hombre de la población general. Para una mujer con esquizofrenia, la posibilidad es 3,2 veces más grande que para una mujer de la población general.

En resumen, la asociación entre la esquizofrenia y el fumar se observa constantemente en distintas muestras de países de los cinco continentes, incluso después de controlar el efecto del sexo. El que esta asociación se observe en una gran variedad de culturas probablemente indica que el factor biológico sea la base de tal asociación. En algunos estudios<sup>11,12</sup> se ha sugerido incluso cuáles son algunos de estos factores biológicos subyacentes a la asociación entre la esquizofrenia y el hábito tabáquico.

Aunque el fumar tabaco se asocia a trastornos psiquiátricos distintos de la esquizofrenia, su asociación con ésta puede ser significativamente más fuerte.<sup>1,2,4-6,21</sup> Once estudios de seis países distintos compararon la proporción de fumadores actuales entre pacientes con esquizofrenia y pacientes psiquiátricos con otro diagnóstico. Proporcionan

un total de 12 OR, de las que diez son mayores de 1; y el OR calculado uniendo la información de todos los estudios es de 2,1. Así, a nivel mundial, la posibilidad de que un paciente con esquizofrenia sea fumador actual es alrededor de dos veces mayor que la posibilidad para un paciente con otro diagnóstico grave. Al estratificar por el sexo, en cuanto a los varones, 11 estudios de siete países investigaron a 1.663 pacientes con esquizofrenia y a 1.297 pacientes con otro diagnóstico psiquiátrico grave; proporcionan 13 OR, de las cuales diez eran significativamente mayores de 1. Respecto a las mujeres, seis estudios de cuatro países investigaron a un total de 551 mujeres con esquizofrenia y a 611 pacientes con otro trastorno psiquiátrico grave; proporcionan siete OR, de las que solamente dos fueron mayores de 1.<sup>24</sup>

Por lo que sabemos, sólo tres estudios (dos en hospitales de Estados Unidos<sup>2,6</sup> y uno en un hospital español<sup>5</sup>) han aplicado regresión logística para controlar el efecto de posibles variables de confusión, tales como dosis de antipsicóticos suministrados, edad, sexo, duración de hospitalización, raza, uso de alcohol u otras drogas, y presencia de comportamiento polidíptico. La conclusión es que la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia sean fumadores actuales continúa siendo alrededor de dos veces mayor que la de los pacientes con otros trastornos psiquiátricos graves, después de controlar el efecto de posibles variables de confusión.

### **Fumadores intensos entre fumadores**

Cinco estudios de cuatro países permiten comparar la prevalencia de fumadores intensos entre los fumadores con esquizofrenia y los fumadores de la población general, combinando varones y mujeres.<sup>8,19,21-23</sup> Como se mencionó antes, el fumar intensamente se define como fumar más de un número determinado de cigarrillos al día. En los cinco estudios, las OR que comparan la prevalencia de fumar intensamente entre fumadores con esquizofrenia y fumadores de la población

general son siempre mayores de 1 y varían entre 1,9 y 6,4; es decir, a nivel mundial, la posibilidad de que los fumadores con esquizofrenia sean fumadores intensos es mayor que la de los fumadores de la población general.

La mayoría de los estudios no han podido probar la hipótesis de que la prevalencia de fumadores *intensos* entre los fumadores con esquizofrenia y entre los fumadores con otro trastorno psiquiátrico grave sean significativamente diferentes. En cuatro estudios<sup>2,5,6,21</sup> que comparan la prevalencia del fumar intenso entre fumadores con esquizofrenia y fumadores con otras enfermedades mentales graves, solamente una OR<sup>2</sup> es significativamente mayor de 1. Entre los varones, solamente dos de siete OR calculadas son significativamente mayores de 1; y entre las mujeres, ninguna de cuatro.<sup>24</sup> Por lo tanto, no se puede afirmar que la prevalencia de fumadores intensos entre los pacientes con esquizofrenia sea mayor que entre otros enfermos psiquiátricos graves.

### **Alta dependencia de la nicotina entre fumadores**

Se ha definido la alta dependencia nicotínica como un puntaje en el FTND mayor o igual que 6.<sup>15,28</sup> Usando esta definición, de Leon *et al.*<sup>28</sup> compararon fumadores incluidos en muestras de pacientes psiquiátricos con fumadores de muestras de la población general de Estados Unidos y de España. En ambos países, los pacientes psiquiátricos fumadores muestran una prevalencia de alta dependencia nicotínica significativamente más alta que la prevalencia de los fumadores de la población general. Sin embargo, ni en uno ni en otro país se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de alta dependencia nicotínica entre los fumadores con esquizofrenia y los fumadores con trastornos afectivos. Es decir, que los fumadores con esquizofrenia es más probable que presenten alta dependencia nicotínica que los fumadores de la población general, pero no que los fumadores con trastornos afectivos.

## Abandono del fumar

Muchos clínicos coinciden en que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultad para dejar de fumar. Cinco estudios sugieren que la proporción de fumadores que dejan de fumar es más pequeña entre los pacientes con esquizofrenia que entre la población general. Combinando estos cinco estudios, la tasa de abandono del fumar para los pacientes con esquizofrenia es del 11%, en contraste con la de la población general, que oscila entre el 14% y el 49% (la tasa de abandono se define como la proporción de individuos que han fumado alguna vez que no fuman actualmente). Tres estudios sugieren que la tasa de abandono para los varones con esquizofrenia es significativamente más pequeña que para los varones de la población general. Dos estudios sugieren esta misma tendencia en las mujeres, aunque en uno de estos dos estudios la diferencia entre pacientes con esquizofrenia y la población general no llega a ser estadísticamente significativa, quizás debido a un tamaño de muestra relativamente pequeño.<sup>24</sup>

Cuatro estudios permitieron comparar la tasa de abandono entre los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con otras enfermedades psiquiátricas graves. Aunque tres de los cuatro estudios sugieren que hay una tendencia a que los pacientes con esquizofrenia tengan una tasa de abandono menor que los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos, sólo el estudio con el tamaño de muestra más grande alcanzó una diferencia significativa.<sup>20</sup> Combinando los cuatro estudios, se calcula que la probabilidad de que un fumador con esquizofrenia deje de fumar es aproximadamente la mitad que la de un fumador con otra enfermedad mental grave.<sup>24</sup>

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

### Esquizofrenia y vulnerabilidad

Las personas que desarrollarán esquizofrenia parecen tener factores de riesgo que

las hacen más vulnerables para comenzar a fumar. Cuatro estudios<sup>6,29-31</sup> identifican la proporción de pacientes con esquizofrenia que comenzaron a fumar antes del inicio de su enfermedad: la proporción media es del 77%. En una muestra de 22 pacientes en su primer brote de esquizofrenia, el 77% eran ya fumadores.<sup>32</sup> Hasta ahora solamente un estudio ha utilizado técnicas multivariantes para comparar la edad de comienzo del fumar diario de los pacientes con esquizofrenia con la población general y con los pacientes con trastornos afectivos.<sup>21</sup> Este estudio encontró que, a partir de la edad de 20 años, una persona con esquizofrenia o con vulnerabilidad a la esquizofrenia tiene un riesgo más alto de comenzar a ser fumador diario que cualquier otra persona del mismo sexo y de edad y nivel educativo similares. Otro estudio<sup>33</sup> encontró que los adolescentes y adultos jóvenes que desarrollarán esquizofrenia pueden ser más propensos a presentar consumo diario de tabaco que el mismo grupo de edad entre la población general (46% vs. 20%). Esta alta prevalencia del inicio temprano del consumo de tabaco, nos lleva a pensar que factores familiares puedan incrementar la prevalencia del fumar entre los pacientes que todavía no han desarrollado los síntomas psicóticos de la esquizofrenia.<sup>34</sup>

El predominio de individuos que han sido fumadores alguna vez entre los pacientes con esquizofrenia y la alta proporción del inicio del fumar antes del comienzo de la esquizofrenia sugieren que quienes van a desarrollar esta enfermedad tengan cierto factor de riesgo que los haga más vulnerables para comenzar a fumar. En un reciente estudio longitudinal de reclutas suecos<sup>35</sup> se ha encontrado, tras controlar el efecto de factores de confusión, que el fumar es un factor independiente de protección para la presentación de esquizofrenia, aunque ese estudio tiene la limitación de sólo disponer de información sobre la condición de fumador a la edad de 18 años (al entrar en la cohorte). Un estudio sobre mujeres gemelas<sup>36</sup> apoya la idea de que la relación entre el fumar y la depresión está mediada en gran

parte por factores familiares, probablemente genéticos. Freedman *et al.*<sup>12</sup> propusieron que las anormalidades neurofisiológicas, tales como la inhibición de estímulos auditivos<sup>37</sup> o la alteración de los movimientos oculares de seguimiento lento<sup>38</sup> podían ser marcadores genéticos de la esquizofrenia. Estas alteraciones neurofisiológicas en los pacientes (y en sus familiares) se corregirían temporalmente por picos altos de nicotina y se asociarían a una disfunción del receptor nicotínico  $\alpha 7$  situado en el hipocampo. En un estudio más reciente, el mismo equipo<sup>39</sup> encontró que las variantes funcionales del área promotora de este gen serían significativamente más frecuentes entre los pacientes con esquizofrenia que en un grupo control.

### **Efectos farmacológicos del fumar y la hipótesis de la auto-medicación**

#### *Efectos farmacológicos de la nicotina en el cerebro*

El efecto reforzante de la nicotina podría ser explicado por la liberación de dopamina. Estudios en animales demuestran liberación de dopamina en la corteza prefrontal tras la administración aguda de nicotina.<sup>40</sup> Los estudios experimentales de cómo fuman las personas, bajo los efectos de un agonista (apomorfina) o de un antagonista (haloperidol) dopaminérgicos,<sup>41</sup> también sugieren que la dopamina es importante para explicar los efectos reforzantes de la nicotina.

Sin embargo, se ha confirmado que la nicotina administrada crónicamente tiene un efecto opuesto a su administración aguda, es decir, disminuye la liberación subcortical de dopamina, posiblemente debido al desarrollo de tolerancia y a desensibilización de los receptores nicotínicos.<sup>42</sup> El consumo crónico de nicotina provoca además un incremento de los receptores nicotínicos en el cerebro, pero probablemente no funcionales.<sup>43-45</sup>

Obviamente estos datos en estudios *in vitro* y en animales no han podido ser confirmados en pacientes con esquizofrenia, por la falta de métodos para estudiarlos *in vivo*,

pero han sido utilizados para desarrollar la teoría de la automedicación.

#### *Efectos farmacológicos del fumar sobre las enzimas metabólicas (hígado y otros tejidos)*

Los contenidos del humo del tabaco (particularmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos) producen un incremento de la actividad enzimática en los microsomas hepáticos y de otros tejidos.<sup>44,46,47</sup> Dentro de los citocromos P450, el fumar aumenta la síntesis del citocromo P450 1A2 (CYP 1A2),<sup>48,49</sup> lo cual se traduce en un aumento del metabolismo de varios medicamentos como la teofilina, el propranolol, algunos antidepresivos tricíclicos y algunos antipsicóticos.<sup>48,50</sup> Se requieren mayores dosis de estos medicamentos para alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos<sup>50,51</sup> y tras suspender el consumo de tabaco se aprecia en unas semanas un incremento progresivo de los niveles plasmáticos de estos medicamentos.<sup>52,53</sup> La cafeína es un ejemplo de sustancia dependiente de la isoenzima CYP1A2 para su metabolismo. En un estudio del consumo de cafeína entre 250 pacientes ambulatorios con esquizofrenia, la mediana de la ingesta de cafeína en los 147 pacientes que la consumían fue 1,3 mg/kg/día en los no fumadores, 2,7 en los fumadores ligeros y 3,4 en los fumadores intensos.<sup>54</sup>

El fumar también aumenta la actividad de algunas enzimas de glucuronización.<sup>55</sup> El metabolismo de muchos de los antipsicóticos típicos, como el haloperidol y la fenotiazinas, aumenta con el fumar, ya que son metabolizados por el CYP1A2 o por las enzimas de glucuronización. Dentro de los atípicos, olanzapina y clozapina serían sensibles a la inducción enzimática producida por el fumar. El metabolismo de risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazole no serían sensibles a los efectos del fumar.<sup>56</sup>

De hecho en los estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia, los fumadores reciben de manera consistente dosis más altas de antipsicóticos que los no fumadores.<sup>2,21,23,57</sup> Se ha podido calcular que la dosis de neurolépticos requerida por los

fumadores es un 30% mayor que la de los no fumadores; y, a pesar de ello, se ha encontrado que utilizan menos dosis de anticolinérgicos.<sup>49</sup> Parece que, aunque los fumadores reduzcan sus niveles de antipsicóticos al fumar, los psiquiatras (tal vez sin advertirlo) corrigen automáticamente prescribiéndoles dosis más altas. Es sorprendente que estos datos provengan de estudios de antipsicóticos típicos que expresan la dosis en equivalentes de clorpromazina, una medida muy grosera de la dosis antipsicótica. Para explorar la solidez de esta observación, se revisaron los datos de 831 pacientes que tomaban antipsicóticos típicos en dos hospitales de Filadelfia.<sup>58</sup> En el primer hospital, la media ( $\pm$ DE) de los equivalentes de clorpromazina en fumadores fue de 716 ( $\pm$  686) mg/día, significativamente mayor que los 460 ( $\pm$  514) de los no fumadores. En el segundo hospital, los fumadores recibían 911 ( $\pm$  876) mg/día, dosis significativamente mayores que los 688 ( $\pm$  730) mg/día de los no fumadores. Para comprobar que estas diferencias no se debían a variables de confusión (hospital, duración de la hospitalización, edad del diagnóstico de esquizofrenia, uso de antipsicóticos de alta potencia o de depósito), un ANOVA demostró que el efecto del fumar era significativo.

Hay bastantes datos sobre el efecto del fumar en las dosis o en los niveles plasmáticos de clozapina. En promedio, el fumar disminuye a dos tercios los niveles plasmáticos de la clozapina.<sup>56</sup> De hecho, existen varios casos publicados de efectos secundarios en pacientes con niveles de clozapina elevados después de dejar de fumar.<sup>52,59,60</sup> Los datos sobre efecto del fumar en los niveles plasmáticos de olanzapina son más limitados, pero también parece que el fumar disminuye a dos tercios los niveles plasmáticos de olanzapina.<sup>56</sup> Se ha publicado el caso de un paciente con efectos secundarios de olanzapina después de dejar de fumar.<sup>61</sup> Curiosamente, en un estudio de 522 pacientes que tomaban olanzapina, el fumar no se asoció a tomar dosis altas de olanzapina;<sup>62</sup> las dosis en los fumadores eran de 15,1 ( $\pm$ 7,2) mg/día, muy similares a las de

los no fumadores [15,1 ( $\pm$ 7,4)]. En ese estudio dos factores fundamentales influyeron en la dosis de olanzapina: el diagnóstico de esquizofrenia y la duración de la hospitalización. El efecto del fumar sobre el metabolismo de la olanzapina no pudo detectarse en el hospital, probablemente debido a la amplia ventana terapéutica de la olanzapina y a la manera de prescribir de los médicos.<sup>62</sup>

#### *Efectos de los antipsicóticos sobre el fumar*

Muchos de los pacientes con esquizofrenia fuman, y muchos de ellos fuman mucho; la mayoría de ellos toman antipsicóticos. Por tanto, se podría pensar que los antipsicóticos podrían estar asociados al fumar y al fumar mucho. Respecto al fumar, hay que recordar que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia empiezan a fumar antes de empezar a recibir antipsicóticos. Además, al comparar los pacientes con esquizofrenia con otros pacientes graves de hospitales psiquiátricos, la asociación entre los antipsicóticos y el fumar desaparece al controlar estadísticamente el efecto de la asociación entre el fumar y la esquizofrenia.<sup>2,5,6</sup> También desaparece la asociación entre el fumar mucho y los antipsicóticos al controlar estadísticamente el efecto de la esquizofrenia.

Algunos estudios pequeños sugieren que los antipsicóticos típicos se asocian a mayor intensidad en el fumar<sup>53,63</sup> y a mayor dificultad para dejar de fumar.<sup>64</sup> Algunos estudios con limitaciones sugieren que el tratamiento con clozapina se asociaría a modestas disminuciones en el fumar.<sup>53,65</sup> En un estudio en el que se determinaron los niveles de cotinina en 38 pacientes con esquizofrenia fumadores (incluido en un estudio doble-ciego de clozapina después de tomar haloperidol), no se pudo detectar ningún efecto de la clozapina en el nivel medio de cotinina de la muestra;<sup>66</sup> obviamente, este estudio negativo no descarta que en algunos sujetos la clozapina pueda asociarse a disminuciones modestas del fumar.

#### *La hipótesis de la auto-medicación*

Esta hipótesis tiene un aspecto positivo: el fumar mejora los síntomas de la esquizo-

frenia. Para explicar esto, se suele recurrir a modelos animales: por activación de receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas, la nicotina administrada incrementa la liberación sináptica de dopamina en el cerebro, y específicamente en las proyecciones del área tegmental ventral, esto es, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal; la activación de este sistema cerebral de recompensa refuerza la conducta adictiva, al igual que ocurre con cualquiera de las otras drogas de abuso.<sup>23,67-71</sup> El déficit de actividad dopaminérgica prefrontal, descrita en la esquizofrenia, se corregiría con el consumo de nicotina.<sup>11,72,73</sup> Por este mecanismo, la nicotina podría reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia y ello explicaría, al menos en parte, la alta prevalencia del consumo de tabaco en esta enfermedad, de forma que vendría a ser una forma de auto-medicación.<sup>23,49,71,74</sup> Como se ha explicado antes, la administración aguda de nicotina en animales<sup>40</sup> parece apoyar esta hipótesis, pero la administración crónica no la apoya. Así, el posible alivio de los síntomas positivos por la administración crónica de nicotina<sup>71</sup> podría explicarse por la corrección de la disociación córtico-subcortical de la actividad dopaminérgica asociada a la esquizofrenia.<sup>11</sup>

La hipótesis de la auto-medicación también puede incluir una mejora de los efectos indeseables del tratamiento. El tabaco parece disminuir algunos efectos secundarios de los psicofármacos, tales como sedación, disminución de la actividad motriz, falta de atención y concentración, alteraciones de la memoria, mareo e hipotensión ortostática; el consumo de tabaco vendría a constituir una forma de auto-tratamiento, al disminuir los efectos secundarios de estos fármacos.<sup>23,49,71,75</sup> Se han propuesto dos mecanismos para explicar la reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos: por la liberación de dopamina al administrar nicotina y, a través de inducción enzimática, por la disminución de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos.

La descripción más completa de la hipótesis de la automedicación la resume una

reciente revisión que cataloga los posibles efectos del fumar en la esquizofrenia como: mejora los aspectos cognitivos, ayuda a la relajación, efecto antidepresivo, mejoría de los síntomas psicóticos, reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos y efectos psicosociales beneficiosos.<sup>76</sup> Desafortunadamente no existen estudios clínicos que demuestren claramente estos efectos beneficiosos. En cambio, los costes del fumar en la esquizofrenia son muy claros e incluyen unas más altas mortalidad y morbilidad, la necesidad de aumentar las dosis de algunos antipsicóticos, el aumento de las discinesias tardías, la gastos económicos y las dificultades para participar en actividades sociales en ambientes en los que se prohíbe el fumar.<sup>76</sup>

Para estudiar científicamente la hipótesis de auto-medicación habría que proceder a ensayos clínicos en los que, de manera aleatoria, se distribuyera a cientos de pacientes con esquizofrenia a fumar y a otros a no fumar durante años. Obviamente esto no es éticamente permisible. Una alternativa más simple, pero restringida a algunos efectos del fumar (los de la nicotina), sería proceder a asignar a cientos de pacientes con esquizofrenia no fumadores a un parche de nicotina y otros a un parche placebo durante años. Obviamente, tampoco este tipo de estudio va a llevarse a cabo. Con lo cual, se puede afirmar que los estudios disponibles no pueden refutar completamente la hipótesis de auto-medicación ya que su diseño no lo permite. Curiosamente, los estudios clínicos disponibles no suelen respaldar la hipótesis de la auto-medicación. Por ejemplo, un estudio longitudinal de George *et al.*<sup>64</sup> sugiere que el dejar de fumar durante algunos meses no se asocia a cambios en los síntomas positivos ni negativos. En un reciente estudio transversal, que trató de controlar múltiples variables de confusión,<sup>77</sup> sólo se encontró apoyo para la hipótesis de la auto-medicación entre los que tenían una dependencia nicotínica ligera y sólo para los síntomas positivos en pacientes que tomaban dosis bajas de antipsicóticos típicos; no se llegó a encontrar apoyo para afirmar el alivio en los síntomas nega-

tivos, ansiosos y depresivos; y, más importante, muchos de los fumadores con intensa dependencia de la nicotina parecían tener un pronóstico mal a pesar del fumar mucho.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la dependencia nicotínica en la esquizofrenia está dificultado por dos grandes obstáculos: los clínicos que tratan pacientes con esquizofrenia parecen poco interesados en el tema del dejar de fumar y los pacientes con esquizofrenia parecen poco motivados para hacerlo.<sup>78</sup> De hecho, el fumar es una de las pocas cosas con las que los pacientes con esquizofrenia parecen disfrutar y por la que están dispuestos a hacer esfuerzos. Todo esto dificulta la realización de estudios de dejar de fumar en la esquizofrenia.

Una revisión de 24 estudios, que abordan el impacto de las estrategias para dejar de fumar en muestras de personas con enfermedad mental o trastornos adictivos, muestra que la mayoría de las intervenciones combinaban la medicación con la psicoeducación.<sup>79</sup> Aún cuando los estudios no son suficientemente uniformes como para permitir un meta-análisis, las tasas de abandono registradas entre los pacientes con trastornos psiquiátricos son similares a las de la población general. Cabía esperar peores resultados de las estrategias para dejar de fumar entre los pacientes psiquiátricos debido a la sospecha de que en esta población podría darse una "auto-medicación" con tabaco. Sin embargo, entre los pacientes psiquiátricos las tasas de abandono post-tratamiento y a los 12 meses parecen ser sólo ligeramente más bajas que las de las muestras no psiquiátricas.

De los 24 estudios, ocho incluyen exclusivamente pacientes con esquizofrenia, entre quienes se observa, tras tratamiento, que las tasas globales de abandono post-tratamiento oscilan entre el 35 % y el 56 %. Dos de estos estudios hallan tasas globales de aban-

dono en seis meses del 12 %, <sup>80</sup> en comparación con el 16,7 % para los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos y el 7,4 % para los pacientes en tratamiento con antipsicóticos convencionales.<sup>65</sup>

Otros estudios en pacientes con esquizofrenia<sup>81,82</sup> han examinado la eficacia, la tolerancia y la seguridad del tratamiento anti-tabáquico mediante el uso combinado de psicoterapia y farmacoterapia. Sugieren que el tratamiento con bupropion asociado a terapia cognitivo-conductual puede facilitar la reducción del hábito tabáquico en pacientes con esquizofrenia, a la vez que estabiliza los síntomas psiquiátricos.

Addington<sup>80</sup> evaluó la eficacia de una terapia de grupo para la deshabituación tabáquica en individuos con esquizofrenia. El programa incluía refuerzos positivos, aprendizaje y práctica de conductas alternativas y de estrategias para reducir la ansiedad. Se estudiaron 50 pacientes con esquizofrenia no internados, que fueron sometidos a siete sesiones de terapia de grupo. El 42% de los pacientes dejaron de fumar al final de las sesiones; el 16% permanecían abstinentes a los 3 meses, y el 12% a los seis meses; estos cambios fueron estadísticamente significativos.

La administración de antipsicóticos atípicos (risperidona u olanzapina) combinada con parches de nicotina incrementa de manera notable el índice de abandono del fumar (55,6% en el grupo de antipsicóticos atípicos frente al 22,2% en el grupo de los típicos), que se refleja en un cambio significativo en los niveles del monóxido de carbono.<sup>64</sup>

En otro estudio,<sup>83</sup> se evaluó la influencia de un refuerzo monetario para conseguir la abstinencia del consumo de tabaco en adultos con esquizofrenia. Se incentivó a los sujetos del estudio con una gratificación económica en semanas alternas. La abstinencia fue perceptiblemente mayor durante la intervención, lo que indica que este tipo de actuación es factible para tratar el abuso de sustancias en individuos con esquizofrenia.

Para acabar sería bueno recordar que los clínicos que tratan de ayudar a los pacientes con esquizofrenia a dejar de fumar necesitan tener un planteamiento muy flexible,<sup>84</sup> y si la abstinencia no es posible, el objetivo puede ser la reducción del fumar.

## REFERENCIAS

- (1) Hughes JF, Hatsukamy DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-7.
- (2) de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White A.O, Stanilla J, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 453-5.
- (3) de Leon J, Diaz FJ. Smoking in bipolar and schizophrenic patients [letter]. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 368-9.
- (4) Diwan A, Castine M, Pomerlau C, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Different prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenia vs. mood disorders. *Schizophr Res* 1998; 33: 113-8.
- (5) Llerena A, de la Rubia A, Peñas-Lledó EM, Diaz FJ, de Leon J. Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2003; 60: 313-7.
- (6) de Leon J, Tracy J, McCann E, McGrory A, Diaz FJ. Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002; 56: 55-65.
- (7) Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 529-37.
- (8) Tanskanen A, Viinamaki H, Koivuma-Honkanen HT, Jaaskelainen J, Lehtonen J. Smoking among psychiatric patients. *Eur J Psychiatry* 1998, 12: 109-18.
- (9) Arias-Horcajadas F, Padín-Calo JJ, Fernández-González MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1997; 25: 379-89.
- (10) Carvajal C, Passig C, San Martín RE, Zuñiga SA. Prevalencia del consumo de cigarrillos en pacientes psiquiátricos. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1989; 35: 145-151.
- (11) Dalack GW, Healy D, Meador-Woodruff, JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1490-501.
- (12) Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 587-92.
- (13) Shiffman S. Tobacco "chippers" – individual differences in tobacco dependence. *Psychopharmacology* 1989; 97: 539-47.
- (14) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addiction* 1991; 86: 1119-27.
- (15) Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparison among countries and categories of smokers. *Tob Control* 1996; 5: 52-6.
- (16) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes per day. *Br J Addiction* 1998; 84: 791-800.
- (17) de Leon J, Diaz FJ, Becoña E, Gurpegui M, Jurado D, Gonzalez-Pinto A. Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addict Behav* 2003; 28:1481-86.
- (18) Calabresi M, Casu G, Dalle Luche R. La prevalenza del fumo di tabacco nei pazienti psichiatrici. *Minerva Psichiatr* 1991; 32: 89-92.
- (19) McCreadie RG, on behalf of Scottish Comorbidity Study Group. Use of drugs, alcohol, and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 321-25.
- (20) Srinivasan TN, Thara R. Smoking in schizophrenia – all is not biological. *Schizophr Res* 2002; 56: 67-74.
- (21) de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002; 56: 47-54.

- (22) Herrán A, de Santiago A, Sandoya M, Fernández MJ, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL. Determinants of smoking behavior in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 41: 373-81.
- (23) Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 204-6.
- (24) de Leon J, Diaz FJ. Worldwide studies demonstrate that there is an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors [enviado para publicar] 2004.
- (25) Woodward, M. *Epidemiology, study design and data analysis*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall; 1999.
- (26) Wilcox RR. *Fundamentals of modern statistical methods*. Nueva York: Springer-Verlag; 2001.
- (27) El-Guebaly N, Hodgins DC. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 704-10.
- (28) de Leon J, Becoña E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 812-16.
- (29) Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1751-7.
- (30) Liao DL, Yang JY, Lee SM, Chen H, Tsai SJ. Smoking in chronic schizophrenic inpatients in Taiwan. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 172-5.
- (31) Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 393-402.
- (32) McEvoy JP, Brown S. Smoking in first-episode patients with schizophrenia [letter]. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1120-1.
- (33) Fiore MC, Newcombe P, Mc Bride P. Natural history and epidemiology of tobacco use and addiction. *Nicotine Adicction: Principles and Management*. Nueva York: Oxford University Press; 1993. p. 89-104.
- (34) de Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 405-9.
- (35) Zammit S, Allebeck P, Dalman C. Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2216-21.
- (36) Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43.
- (37) Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24:189-202.
- (38) Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 1-5.
- (39) Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, et al. Association of promoter variants in the  $\alpha 7$  nicotine acetylcholine receptor gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085-96.
- (40) Drew AE, Derbez AE, Werling LL. Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex. *Synapse* 2000; 38: 10-6.
- (41) Caskey NH, Jarvik ME, Wirshing WC, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Eisenberger NI, et al. Modulating tobacco smoking rates by dopaminergic stimulation and blockade. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 259-66.
- (42) Goodman LS, Gilman A, Rall T, Nies A, Taylor P. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, ed 8. México: Editorial Panamericana; 1991. pp. 188-90.
- (43) Collins AC, Marks MG. Differential effect of chronic nicotine treatment on nicotinic receptor numbers in various brain regions of mice. *J Subst Abuse* 1989; 1: 273-86.
- (44) Rang HP, Dale MM. *Farmacología*. Barcelona: Churchill-Livingstone; 1992. p. 949-59.
- (45) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1856-61.
- (46) Holder RJ, Mooney PA, Newman JC. Schizophrenia: an extended etiological explanation. *Med Hypotheses* 1994; 42: 115-23.
- (47) Holden RJ. Schizophrenia, smoking and smog. *Holist Nurs Pract* 1995; 9: 74-82.
- (48) Stimmel GL, Falloon I. Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco

- smoking – case report. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 420-2.
- (49) Lavin M, Siris S, Mason S. What is the clinical importance of cigarette smoking in schizophrenia? *Am J Addict* 1996; 5: 189-208.
- (50) Flórez J. *Farmacología humana*, ed 2. Barcelona: Masson-Salvat; 1994. p. 506-7.
- (51) Salokangas R, Saarijarvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V, et al. Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23: 55-60.
- (52) McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 210-1.
- (53) 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.
- (54) Gurpegui M, Aguilar MC, Martinez-Ortega JM, Diaz FJ, de Leon J. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia [en prensa]. *Schizophr Bull* 2004.
- (55) de Leon J: Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 57–72.
- (56) de Leon J. Psychopharmacology: atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking (and caffeine) [enviado para publicar] 2004.
- (57) Gurpegui M, Aguilar MC, de León J. Smoking in schizophrenia: prevalence and associated features [abstract]. *Eur Psychiatry* 2000; 15 Suppl 2: 306s.
- (58) Diaz FJ, de Leon J. Excessive antipsychotic dosing in two state hospitals. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 998-1003.
- (59) Oyewumi LK. Smoking cessation and clozapine side effects. *Can J Psychiatry* 1998;43: 748.
- (60) Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999; 21:580-2.
- (61) Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17:141-3.
- (62) Botts S, Littrell R, de Leon J. High olanzapine dosing in a state hospital [en prensa]. *J Clin Psychiatry* 2004.
- (63) McEvoy JP, Freudenreich O, Levin E, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119: 124-6.
- (64) George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1835-42.
- (65) George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic out-patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-46.
- (66) de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Does clozapine decrease smoking? [Enviado para publicar] 2004.
- (67) Rowell PP, Carr LA, Garner AC. Stimulation of <sup>3</sup>H-dopamine release by nicotine in rats nucleus accumbens. *J Neurochemi* 1989; 49: 1449-54.
- (68) Nordberg A, Romanelli L, Sundwall A, Bianchi C, Beani L. Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release on nicotinic receptors in rats and guinea pigs. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 71-8.
- (69) Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G. Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. *Ciba Foundation Symposium* 1990; 152: 169-80.
- (70) Hartman N, Leon GB, Glynn SM, Wilkins JN, Jarvik ME. Transdermal nicotine and smoking behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 374-5.
- (71) Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 93-102.
- (72) Breslau N, Fenn N. Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 129-37.
- (73) Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157-62.
- (74) Patkar A, Gopalakrishan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 604-10.

- (75) Vinarova E, Vinar O, Kalvach Z. Smokers need higher doses of neuroleptic drugs. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1265-68.
- (76) Stasser K, Moeller-Saxone K, Meadows G, Hocking B, Stanton J, Kee P. Smoking cessation in schizophrenia. *Aust Fam Physician* 2002; 31: 21-4.
- (77) Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: a naturalistic study of complex interactions [enviado para publicar]. 2004.
- (78) Hall RG, Duhamel M, McClanhan R, Miles G, Nason C, Rosen S, et al. Level of functioning, severity of illness and smoking status among chronic psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 468-71.
- (79) El-Guebaly N, Cathcart J, Currie S, Brown D and Gloster S. Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 1166-70.
- (80) Addington J. Group treatment for smoking cessation among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 925-30.
- (81) Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C and Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 397-403.
- (82) Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan R. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 635-7.
- (83) Roll JM, Higgins ST, Steingard S and McGinley M. Use of monetary reinforcement to reduce the cigarette smoking of persons with schizophrenia: a feasibility study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 157-61.
- (84) McChargue DE, Gulliver SB, Hitsman B. Would smokers with schizophrenia benefit from a more flexible approach to smoking treatment. *Addiction* 2002, 97, 785-93.