



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

Juan Gil Rodríguez, Francesc Abella Pons

Facultad de Medicina. Universidad de Lleida

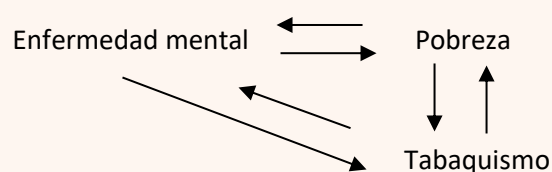
lewes98@terra.com

TABAQUISMO, UN PROBLEMA DE ENFERMOS MENTALES Y DE POBRES.

En las últimas dos décadas ha disminuido la prevalencia de tabaquismo en España, y en la mayoría de los países desarrollados, pero no ha sido así en todos los grupos de la población por lo que actualmente este problema afecta fundamentalmente a los colectivos más desfavorecidos: pobres y enfermos mentales(1)(2).

Si consideramos la relación entre enfermedad mental y pobreza(3) (debido entre otras causas a la pérdida de trabajo de estos pacientes en razón a su enfermedad y porque gastan gran parte de sus ingresos en tabaco), la situación es aún más preocupante.

Figura 1. Relación entre enfermedad mental, pobreza y tabaquismo.



La prevalencia en enfermos mentales puede superar el 80%, siendo los trastornos con mayores valores la esquizofrenia, los trastornos por consumo de sustancias y los trastornos de ánimo, especialmente el trastorno bipolar. En estos pacientes la prevalencia aumenta al hacerlo la gravedad del problema mental.

Clara relación entre enfermedad mental y tabaco que, aunque se ha acentuado al caer la prevalencia en la población general, ya fue observada por Tolstoi en 1.911:

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

“¿Por qué casi todos los jugadores (ludópatas) fuman?...”

... Por qué todas las prostitutas y todos los locos fuman...”

Why do men stupefy themselves?

Original en Essay and Letters (1911)

Aproximadamente la mitad de los fumadores que acuden a una consulta para cesar en su consumo tienen una patología psiquiátrica(4) por lo que el tabaquismo podría ser considerado como un marcador de trastorno mental. A todos los pacientes que quieren dejar de fumar se les debería preguntar sobre su salud mental pero no es una práctica habitual. En un trabajo publicado en 2010 en el 66% de los centros del NHS Stop Smoking Service de Londres a los pacientes no se les hacía ninguna pregunta al respecto(5).

Las posibles explicaciones por las cuales ambas condiciones (tabaquismo y enfermedad mental) suelen aparecer al mismo tiempo son:

- 1) Causa común para ambas condiciones: las dos afectan a los mismos circuitos cerebrales además de compartir factores genéticos y ambientales.
- 2) El problema mental conduce al tabaquismo (hipótesis de la automedicación), los pacientes usan el tabaco para controlar algún síntoma de su trastorno mental.
- 3) El tabaquismo produce el trastorno mental.

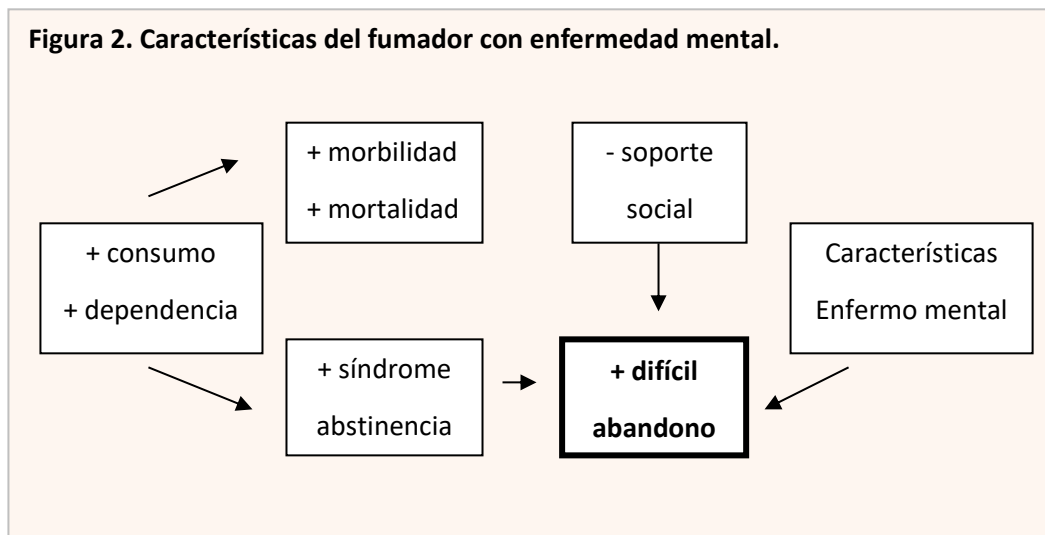
No sólo aumenta la prevalencia sino que además los fumadores son más dependientes, consumen más cigarrillos/día, realizan más inhalaciones y éstas son más profundas, circunstancias que acarrearán dos problemas:

- Mayor morbilidad y mortalidad que en población no psiquiátrica.
- Síndrome de abstinencia más intenso y duradero por lo que las intervenciones para dejar de fumar tienen tasas de cesación más bajas, se producen más recaídas y aumenta la duración de las mismas.

El segundo de los problemas supone un aumento en la dificultad de estos pacientes para conseguir el abandono del tabaco pero otras circunstancias también lo aumentan:

- El tabaquismo es una enfermedad crónica recidivante que altera la forma en que las personas razonan, sienten y se comportan (aspectos también alterados en la enfermedad mental) lo que les hace perder el control sobre el uso del tabaco.
- Temor de los pacientes a que el abandono aumente los síntomas del problema mental.
- Alto nivel de desventajas sociales.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES



UN PROBLEMA INFRATRATADO

A pesar de las dificultades que supone afrontar el abandono, las personas con trastorno mental tienen el mismo interés por dejar de fumar que el resto de la población(6)(6).

Dada la mortalidad y morbilidad que produce el tabaquismo, y la motivación de los pacientes hacia el abandono, resulta sorprendente la actitud de los profesionales de salud mental frente al problema(7)(8)(9). El número de intervenciones en tabaquismo es menor en estos profesionales e incluso, a veces, han utilizado los cigarrillos como herramienta para controlar a sus pacientes(10). En un estudio reciente realizado en el Reino Unido, y publicado en 2016, al 43% de los pacientes fumadores no se les hizo ningún comentario respecto al tabaco, de entre aquellos a los que si se les hizo, el 23% dice que no siempre se les recomendó la cesación y al 37% de los que si se les recomendó, no se les explicó la forma de conseguirlo ni se les prestó ayuda(11).

La situación está cambiando pero, según un estudio realizado en Reino Unido y publicado en 2014, el 48% de los sanitarios de salud mental consideran que el tratamiento del tabaquismo en sus pacientes no es su responsabilidad(12). Es extraño que muchos psiquiatras consideren que el tratamiento de la enfermedad mental más prevalente, el tabaquismo, no sea de su responsabilidad.

Las consideraciones erróneas que podrían justificar esta situación son:

- Los enfermos mentales están poco motivados. .
- La adicción a la nicotina es el problema menos importante de estos pacientes. Los fumadores con un trastorno mental mueren hasta 25 años antes y 2/3 de estos años perdidos son por enfermedades agravadas o provocadas por el tabaco(13)(14).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

- Dejar de fumar empeoraría el problema mental. La realidad es que el abandono disminuye la ansiedad y la depresión(15) tanto como lo consiguen los medicamentos antidepressivos(16). Es el consumo de tabaco lo que complica la enfermedad mental, no su abandono(16). El tratamiento del tabaquismo debería formar parte del tratamiento estándar de todas las enfermedades mentales(17).
- Fumar es un placer que tienen estos enfermos y los profesionales deben respetar pero se pueden buscar alternativas.
- Los medicamentos para la deshabituación tabáquica tienen muchos efectos secundarios neuropsiquiátricos por lo que no podrían usarse en estos enfermos. Los últimos estudios contradicen lo anterior(18).

Otras razones por las que el tratamiento del tabaquismo es escaso en enfermos mentales son: el conocimiento de los profesionales respecto al tabaquismo y su tratamiento no es adecuado(19) y fumar tiene algunas ventajas para estos pacientes al disminuir el déficit cognitivo y disminuir los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos pero estas ventajas no justifican no tratar el tabaquismo pues los inconvenientes superan con creces a las ventajas.

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO EN ESTOS PACIENTES

A pesar de estar motivados los pacientes, los profesionales realizan pocas intervenciones en tabaquismo y cuando se realizan las tasas de abandono son bajas, se produce un mayor número de recaídas y éstas duran más(20).

Dado que se trata de fumadores con gran consumo y dependencia deberán usarse en su tratamiento todos los recursos disponibles, incluidos los farmacológicos, para poder aumentar las tasas de éxito. El tratamiento en estos pacientes es el mismo que se utiliza en la población general en personas con gran consumo de tabaco.

Deberá tenerse en cuenta:

- 1) Vigilar la enfermedad mental de base. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden confundirse con los de la otra enfermedad que padece el paciente y habrá que vigilar estrechamente al enfermo para poder distinguir el síndrome de abstinencia de un posible empeoramiento de su enfermedad mental. El síndrome de abstinencia es más intenso y duradero por lo que uno de los objetivos del tratamiento farmacológico es intentar disminuir su intensidad.
- 2) Posibles interacciones farmacológicas entre la medicación que toma habitualmente el paciente con el tratamiento de deshabituación tabáquica.
- 3) El tratamiento deberá ser más intenso y de más duración.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

- 4) Las intervenciones a realizar deben adaptarse al estado psicopatológico del paciente y a su preparación y motivación para el abandono.

Las intervenciones que se pueden realizar son

- **Sensibilización:** no se plantea dejar de fumar sino motivar para poder hacerlo en el futuro. Puede hacerse cuando los pacientes no tengan estabilizado su problema mental o no estén motivados para el abandono. Cualquier contacto con el paciente es oportuno para una sensibilización.
- **Reducción:** del consumo de tabaco y debe plantearse como paso previo al abandono total. No existe consumo seguro de tabaco y además aunque se reduzca el consumo no se reduce la morbilidad y mortalidad asociada al tabaquismo pues el paciente, inconscientemente, trata de compensar el menor consumo de cigarrillos realizando más inhalaciones por cigarro e inhalaciones más intensas. No se reduce la peligrosidad pero se aumenta la motivación y la autoestima para afrontar un abandono en el futuro y se aumentan las posibilidades de éxito. Debe disminuirse el consumo de cigarrillos al 50%, mantener este consumo durante 4 meses y luego plantear el abandono(20).
- **Cesación:** debe plantearse cuando el enfermo tenga estabilizado su problema mental aunque se ha visto que si se plantea en pacientes no estables (por ejemplo cuando son hospitalizados y no se les permite fumar) se aumentan las posibilidades de afrontar una cesación en el futuro y que ésta tenga éxito(21). Además la hospitalización puede ser un momento oportuno para la cesación dado, por un lado la elevada prevalencia de fumadores entre los enfermos mentales hospitalizados (que puede acercarse al 90%) y, por otro, poder aprovechar que las posibilidades de éxito aumentan cuando la intervención se realiza en un grupo de iguales (pacientes con problemas similares).

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

La guía americana del tratamiento del tabaquismo recomienda el uso de medicamentos en todos los intentos de abandono salvo que exista una contraindicación(22). Hasta ahora se consideraba que no era seguro el uso de algunos medicamentos para el tabaquismo en la población con problemas psiquiátricos pero según recientes investigaciones no existe contraindicación de ninguno de estos medicamentos en estos pacientes(18).

Por lo tanto los medicamentos para tratar el tabaquismo son los mismos que se usan en la población general. No existe una diferencia cualitativa sino cuantitativa porque se pueden usar los mismos medicamentos pero algunas veces a más dosis y durante más tiempo.

Además los medicamentos evitan en parte el aumento de peso que se producen en la cesación tabáquica, aumento que en el caso de los enfermos psiquiátricos puede ser un gran problema

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

porque se une a hábitos alimentarios que suelen ser inadecuados, los niveles de ejercicio físico son bajos y el aumento de peso también puede ser un efecto adverso de la medicación que toman para su problema psiquiátrico.

Los medicamentos autorizados en España para el tratamiento del tabaquismo son la Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN), el bupropión y la vareniclina.

Los tratamientos de segunda línea deberían usarse de forma excepcional y cuando no se pueda usar alguno de los anteriores. Entre éstos los más usados son la nortriptilina y la clonidina, fármacos que no tienen indicación para dejar de fumar.

Terapia sustitutiva con nicotina (tsn).

Es el tratamiento farmacológico sobre el que se tiene más experiencia y más seguridad en su uso(23). Aumenta en un 60% las posibilidades de éxito.

Su utilización en enfermos mentales debe hacerse:

- 1) A altas dosis y más tiempo del habitual(24) (si el enfermo fuma más de 25 cigarrillos/día). Con parches de 16 horas se pueden poner juntos un parche de 15 mg y otro de 10 mg durante 6 semanas, seguido de parche de 15 mg durante 4 semanas y al final parches de 10 mg otras 4 semanas.
- 2) Combinando TSN de lenta liberación (parches) con TSN de rápida liberación (chicles o comprimidos). Con los parches tendremos unos niveles de nicotemia constantes a lo largo del día para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia. Los chicles o comprimidos permiten controlar los momentos de craving(25).
- 3) Asegurándonos de que el paciente psiquiátrico ha entendido el modo correcto de utilización de estos medicamentos para garantizar la máxima eficacia y disminuir la aparición de efectos adversos. Chicles, no masticar constantemente; comprimidos deben disolverse en la boca, no tragar ni masticar; parches colocar en extremidades superiores y tronco. No tomar café, cerveza o bebidas gaseosas que pueden disminuir la absorción oral de nicotina.

Es posible utilizar TSN en intervenciones de reducción del consumo de tabaco para ayudar a conseguir la disminución y aumentar las tasas de abstinencia(26). Se hace sustituyendo cigarrillos por chicles o comprimidos.

Bupropion

El bupropión es un antidepresivo de características estimulantes. No se conoce bien su mecanismo de acción pero se sabe que actúa a nivel de núcleo accumbens inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina y esto explicaría la disminución del craving que los fumadores experimentan cuando lo utilizan. También inhibe la noradrenalina en el núcleo cereleus que

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

hace que disminuyan los síntomas del síndrome de abstinencia. Bupropion es un inhibidor funcional no competitivo de los receptores nicotínicos de la acetilcolina lo que contribuye a su eficacia en el tratamiento de la dependencia nicotínica(27).

Debe utilizarse la fórmula de liberación retardada, bupropión SR, que aumenta el tiempo de máxima concentración plasmática, lo que permite disminuir la frecuencia de administración a dos veces al día y disminuye en un 15% el pico de concentración del fármaco. El pico de concentración está relacionado con la aparición de efectos secundarios graves.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Insomnio: puede aparecer hasta en un 40% de los casos y debe recordarse que muchos problemas mentales pueden cursar con insomnio.
- Sequedad bucal, que también puede estar causada por el uso de litio, inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos(28).

Por tanto, debe evitarse el uso de bupropión en caso de enfermedad mental que produzca insomnio o con medicamentos para un problema mental que produzcan sequedad bucal.

El efecto secundario más grave son las crisis comiciales que se presentan en el 0,1% de los casos.

Se debe empezar el tratamiento con dosis de 150 mg una vez al día una semana y durante ese periodo el enfermo puede fumar. Luego usar 150 mg/12 horas durante 7 semanas, aunque si el fumador es muy dependiente (frecuente en enfermos mentales) se puede prolongar hasta 12 semanas.

Deben separarse las dosis al menos 8 horas (para evitar crisis comiciales) y procurar que la segunda dosis sea lo más alejada posible de la hora de dormir (por el posible insomnio que puede producir bupropión).

Hay que evitar situaciones que favorezcan la aparición de convulsiones:

- Uso de medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo como los antidepresivos tricíclicos o los antipsicóticos especialmente la clozapina y en menor grado amisulprida y risperidona.
- Consumo de sustancias de abuso o anorexígenos.

El metabolismo del bupropión se produce en el hígado por el citocromo P450 isoenzima CYP2D6. En el caso de uso de bupropion con medicamentos de índices terapéuticos estrechos y metabolizados por CYP2D6, deben empezar a usarse en el margen más bajo, y es el caso de:

1. Antidepresivos:

1.1. Tricíclicos: amitriptilina, imipramina, clomipramina y doxepina.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

- 1.2. ISRS: fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina y fluvoxamina.
- 1.3. Otros: reboxetina, venlafaxina, mirtazapina y nefazodona.
2. Antipsicóticos: clorpromazina, clozapina, quetiapina, flufenazina, haloperidol, tioridazina, olanzapina y risperidona.

La carbamazepina, que puede usarse para tratar el trastorno bipolar o la esquizofrenia, actúa como inductor enzimático aumentando el metabolismo del bupropion y con posible disminución de su efecto.

Por el contrario, los iMAO pueden aumentar los efectos tóxicos del bupropion dando convulsiones, agitación o cambios psicóticos. Se recomienda evitar la administración conjunta de estos medicamentos y dejar pasar un "periodo de lavado" (reposo farmacológico) antes de la administración de bupropion. Periodo de 14 días tras la suspensión de un iMAO irreversible o de 1 día si es reversible.

Vareniclina

La vareniclina es un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Al ser una agonista parcial cumple las características de los agonistas y de los antagonistas. Como agonista estimula el receptor nicotínico por lo que controla el craving y disminuye los síntomas del síndrome de abstinencia. Por ser antagonista bloquea los efectos de la nicotina sobre el receptor y si un fumador, que está dejando el tabaco, recae y fuma no obtendrá placer(29).

Debe empezarse el tratamiento con 1 comprimido por la mañana de 0,5 mg durante 3 días, luego 0,5 mg/12 h cuatro días y a partir del 8º día (día D, abandono del consumo) 1 comprimido de 1 mg/12 h y mantener 11 semanas salvo enfermos psiquiátricos con gran consumo de tabaco en que puede alargarse.

También puede usarse la vareniclina a altas dosis(30), comenzando las 8 primeras semanas con dosis estándar y aumentando a 3 mg/día el resto del tratamiento. Estaría justificado este aumento de dosis cuando el tratamiento estándar es ineficaz y no hay efectos indeseables o cuando sea eficaz pero no se logre controlar el craving u otros síntomas de abstinencia y no se produzcan efectos adversos por el uso de vareniclina.

Una alternativa al tratamiento a altas dosis sería combinar vareniclica y otro fármaco. Es posible la combinación con bupropion dado que tienen distinto mecanismo de acción y no hay interacciones entre ambos. También se puede combinar con TSN con pocos efectos adversos como consecuencia de la combinación. Especialmente útil cuando la TSN es deliberación rápida para usar en fases iniciales del tratamiento o cuando el riesgo de recaídas es alto.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas e insomnio que son dosis dependientes de forma que si aparecen pueden controlarse disminuyendo la dosis a 1 mg/24 h o 0,5 mg/12 h.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

También pueden minimizarse los efectos adversos si administramos vareniclina durante o al final de las comidas.

La única contraindicación que presenta es la hipersensibilidad del paciente al principio activo o a algún excipiente del medicamento. Durante mucho tiempo se pensó que no debía ser usado si el paciente es un enfermo mental. En la actualidad se considera que no hay evidencia científica de aumento de riesgo de suicidio, ideas suicidas, depresión, irritabilidad o agresión con el uso de este medicamento y tampoco hay evidencia de la aparición de estos efectos dependiendo de la presencia o ausencia de enfermedad psiquiátrica(31).

Vareniclina no tiene interacciones significativas con medicamentos usados para trastornos mentales.

Vareniclina no solo es una opción muy útil en la cesación tabáquica sino que también ha demostrado ser eficaz y segura en programas de reducción del consumo(32).

Comparacion de la eficacia y seguridad neuropsiquiatrica de tsn, bupropion y vareniclina

En 2016 se publicó el mayor ensayo clínico para fumar con medicamentos, el estudio EAGLES(18). Se trata de un ensayo doble ciego que incluyó sujetos con antecedentes psiquiátricos y sujetos sin antecedentes. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción 1:1:1:1 para recibir tratamiento con vareniclina 1 mg/12 h (V), bupropion 150 mg/12 h(B), TSN 21 mg/día (con reducción progresiva) y placebo (P). Todos los tratamiento duraron 12 semanas y los resultados se analizaron a otras 12 semanas de terminar los tratamientos.

Se analizaron:

1. Acontecimientos adversos neuropsiquiatricos (NPS) (ansiedad grave, depresión, sensación anormal, hostilidad o agitación moderada o grave, agresividad, trastorno delirante, alucinaciones, ideación homicida o suicida o comportamiento suicida u homicida consumado, manía, pánico paranoia o psicosis).

- En la cohorte no psiquiátrica el uso de los medicamentos no se asocio con mayor riesgo significativo de acontecimientos adversos NPS comparados con placebo siendo los porcentajes de estos acontecimientos para las distintas opciones del 1,3% (V), 2,2% (B), 2,5% (TSN) y 2,4% (P).

- En la cohorte psiquiátrica hubo más efectos adversos NPS pero el uso de medicamentos no se asoció a un incremento de estos efectos respecto al uso de placebo, obteniéndose los siguientes resultados: 6,5% (V), 6,7% (B), 5,2% TSN y 4,9% (P).

2. Eficacia medida como índice de abstinencia continúa desde a) la semana 9 a la 12 y b) de la 12 a la 24.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

- En la cohorte no psiquiátrica la eficacia fue en a) $V > TSN > B > P$ y en b) $V > B > TSN > P$.
- En la cohorte psiquiátrica la eficacia en fue en a) $V > TSN > B > P$ y en b) $V > B > TSN > P$.

Según la guía americana del tratamiento del tabaquismo(22) las odds ratio (IC 95%) de los distintos tratamientos son: V (2 mg/día) 3.1, spray nasal de nicotina 2.3, parches de nicotina > 25 mg 2.3, chicle de nicotina más de 14 semanas 2.2, V (1 mg/día) 2.1, inhalador de nicotina 2.1, B 2.0, parche de nicotina 1.9 y chicle de nicotina (6-14 semanas) 1.5.

EFFECTOS DEL ABANDONO EN LA MEDICACIÓN PSIQUIÁTRICA

Cuando se plantee un tratamiento de deshabituación tabáquica hay que tener en cuenta las interacciones que puedan producirse, interacciones no solo de los medicamentos para dejar de fumar con el resto de medicación sino también las que se producen entre el tabaco y la medicación. Éstas últimas desaparecerán tras el cese de la adicción y es esa desaparición la que hay que considerar.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que se producen durante la combustión incompleta del tabaco, son inductores enzimáticos que actúan sobre el citocromo hepático P450 isoenzima 1A2 (CYP1A2) y en menor medida sobre la UDP-glucuronosiltransferasa (UGTs).

Algunos antipsicóticos(33), ansiolíticos y antidepresivos utilizan esas enzimas en su metabolismo y, dado que los HAP son inductores, si el paciente fuma el metabolismo de estos medicamentos se acelerará y disminuirán los niveles plasmáticos y habrá que aumentar la dosis para obtener el mismo efecto terapéutico.

La mayoría de las interacciones de medicamentos con tabaco no tienen importancia clínica y es el caso de:

- Hipnóticos como benzodiazepinas y zolpidem.
- Antipsicóticos como haloperidol, clorpromazina, perfenazina y flufenazina.
- Antidepresivos como duloxetina, fluvoxamina, mirtazapina y los tricíclicos.

Dado que el tabaco es un inductor enzimático(34), los niveles plasmáticos de estos medicamentos disminuyen si el enfermo fuma y si deja de fumar aumentaran pudiendo dar lugar a efectos adversos por exceso de dosis. Habrá que vigilar si el paciente somnolencia o efectos extrapiramidales.

Si se producen interacciones con relevancia clínica en el caso de los antipsicóticos atípicos:

- Clozapina: si el paciente es fumador y deja de fumar aumentarán los niveles plasmáticos de clozapina en 2-4 semanas y para evitar efectos adversos (sedación grave, crisis

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

convulsivas e hipotensión grave) se debe disminuir la dosis aplicando un factor de corrección de 1.5 en 2-4 semanas. Deben vigilarse posibles efectos adversos y medir la concentración plasmática de clozapina porque el factor de corrección es aproximado. El género también influye en el metabolismo de esta antipsicótico debido a que en las mujeres la actividad de la CYP1A2 es menor por lo que el efecto la casación tabáquica en los niveles de clozapina es menor en las mujeres.

- Olanzapina: se producen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de este medicamento en fumadores y no fumadores pero no se suelen dar efectos tóxicos al dejar de fumar dado el mayor margen terapéutico de olanzapina.

La cafeína actúa como inhibidor enzimático y actúa sobre la enzima CYP1A2 y, por tanto, disminuye el metabolismo de los medicamentos que usen esta enzima, aumenta las concentraciones plasmáticas y cuando se deja de consumir cafeína habría aumentar la dosis de clozapina aplicando un factor de corrección de 0.6.

La acción de la cafeína sobre la CYP1A2 es contraria a la del tabaco(35). Debe tenerse en cuenta que el consumo tanto de tabaco como de cafeína son elevados en los enfermos psiquiátricos y que los cambios bruscos en el consumo de ambas sustancias, debido por ejemplo a restricciones del consumo que se producen en las hospitalizaciones, podrían dar lugar a efectos adversos o pérdida de acción de la clozapina.

Dado que dejar de fumar puede afectar a los medicamentos que toma un paciente psiquiátrico es importante que esté coordinada la consulta donde se realiza la deshabituación con los médicos que prescriben medicación para el problema mental, lo contrario podrá dar lugar a efectos adversos.

Si un paciente en proceso de deshabituación tiene una recaída debe comunicarlo para que se vuelva a revisar su medicación.

CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO SEGÚN LA PATOLOGÍA

Esquizofrenia

En esta patología se produce una hiperactividad dopaminérgica a nivel mesolímbico, que da lugar a los síntomas positivos, e hipoactividad dopaminérgica en el cortex cerebral que produce los negativos. Los pacientes usan el tabaco como una forma de automedicación dado que aumenta la concentración de dopamina en el cortex y así disminuye los síntomas negativos (síndrome emocional, bajo rendimiento cognitivo, déficit de habilidades sociales) pero también aumenta la dopamina en mesolímbico, acrecentando los síntomas positivos (delirios y alucinaciones) de la enfermedad psiquiátrica(36).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

Las ventajas de fumar para el paciente son la mejoría de los síntomas negativos y la disminución de los síntomas extrapiramidales que producen algunos antipsicóticos. Las desventajas son muchas más:

- Aumento de la morbilidad y mortalidad como en el resto de la población.
- En la actualidad fumar tiene connotación negativa y la forma compulsiva con que estos enfermos fuman lleva a su estigmatización social.
- Dificulta enormemente la situación económica del paciente que gasta un elevado porcentaje de sus ingresos en tabaco.
- Los enfermos deben aumentar la dosis de algunos de los medicamentos que toman para su patología psiquiátrica y eso supone un aumento de los efectos adversos de esa medicación. Además se aumenta el gasto del sistema nacional de salud.

Por tanto no compensa suministrar tabaco para mejorar algunos de los síntomas de estos pacientes, no solo porque los contras superan a los pros, sino también porque pueden controlarse esos síntomas con el uso de antipsicóticos atípicos que los controlan mucho mejor de lo que lo hace la nicotina.

Los antipsicóticos atípicos presentan otras ventajas:

- Disminuye el craving(37) (al actuar sobre el sistema de recompensa) y muchas veces cambiar de un antipsicótico típico a uno atípico puede hacer que disminuya espontáneamente el consumo de tabaco(38).
- Tienen menos efectos extrapiramidales que los típicos(39).
- Tienen acciones sobre receptores de varios neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y otros) lo que ayuda a mejorar el humor.

Por tanto, es necesario una adecuada selección de antipsicótico en pacientes fumadores y cuando se quiera iniciar una cesación del consumo y no solo por las razones anteriores sino también por la acción del tabaco sobre el metabolismo de esos fármacos y porque deben usarse antipsicóticos con poco efecto anticolinérgico, pocos efectos extrapiramidales y que no produzcan convulsiones.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

Tabla 1. Efectos secundarios de los antipsicóticos.

	<u>Extrapyramidales</u>	<u>Convulsión</u>	<u>Sedación</u>	<u>Anticolinergicos</u>
Clozapina	-	+++	+++	+++
Olanzapina	-	-	++	+
Quetiapina	-	-	++	+ / ++
Ziprasidona	- / +	-	+	-
Risperidona	- / +	-	+	-
Amisulprida	- / +	- / +	- / +	+
Aripripazol	-	-	+	+
Haloperidol	+++	+	+	+

Los medicamentos para dejar de fumar en estos pacientes pueden ser cualquiera de los aprobados en España para esa indicación. Bupropión es útil en pacientes con muchos síntomas negativos dado el efecto activador que tiene. Puede asociarse bupropion con TSN de acción rápida para controlar el craving. Vareniclina es muy eficaz pero, a pesar de últimos estudios, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Trastorno de ansiedad

Dado que uno de los principales motivos de recaída en una cesación tabáquica es el síntoma principal de estos pacientes, la ansiedad, es de esperar que el abandono sea complicado pero no imposible cuando se usan todos los recursos disponibles.

Los fumadores consideran que fumar relaja y es cierto a corto plazo al conseguir eliminar el síndrome de abstinencia pero a medio y largo plazo multiplica por 8 el riesgo de ansiedad(40).

Trastorno por consumo de sustancias

La dificultad de abandono aumenta al hacerlo el número de sustancias consumidas y muchas veces el consumo de tabaco es la puerta de entrada al abuso de otras sustancias.

El tabaquismo no es el menor de los problemas de estos pacientes pues la mortalidad que produce es superior a la debida a la otra sustancia(41) y el abandono de la nicotina no aumenta

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

el riesgo de recaer en el consumo de otra sustancia. Lo que no está claro es si el abandono de las distintas sustancias de abuso debe hacerse al mismo tiempo o no pero el tratamiento de la adicción a la otra sustancia aumenta el interés por dejar el tabaco(42).

El tabaco interfiere con algunos de los medicamentos usados en el tratamiento de otras adicciones y dejar de fumar evita estos problemas(43).

Muchos fumadores con otras adicciones suelen tener otro problema mental que habrá que estabilizar antes de tratar las adicciones.

Trastornos del ánimo

La nicotina disminuye la concentración de las monoaminooxidasas con lo que consigue el mismo efecto que los antidepresivos iMAO aunque por distinto mecanismo(44). Este hecho junto a la aparición del síndrome de abstinencia hace que aumente el riesgo de sufrir un episodio depresivo tras dejar el tabaco, aumento de un 2% si el fumador no tiene antecedentes de depresión, del 17% con un antecedente de un único episodio depresivo y del 30% en caso de depresión recurrente. Debe hacerse un control estrecho en el abandono del tabaco en caso de antecedentes depresivos.

Pueden usarse TSN, bupropion y vareniclina y la TSN es mas efectiva en fumadores con depresión que cuando no la tienen(45).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, Bunn JY, Doogan NJ, Redner R, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2016 Nov [cited 2016 Oct 30];92:160-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090919>
2. Szatkowski L, McNeill A. Diverging trends in smoking behaviors according to mental health status. *Nicotine Tob Res* [Internet]. Oxford University Press; 2015 Mar [cited 2016 Nov 1];17(3):356-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180078>
3. Klanšček HJ, Ziberna J, Korošec A, Zurc J, Albreht T. Mental health inequalities in Slovenian 15-year-old adolescents explained by personal social position and family socioeconomic status. *Int J Equity Health* [Internet]. BioMed Central; 2014 Mar 28 [cited 2016 Oct 30];13:26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673838>
4. Sobradiel N, García-Vicent V. Consumo de tabaco y patología psiquiátrica. *Trastor Adict. Elsevier Doyma*; 2007;9(1):31-8.
5. McNally L, Ratschen E, Kelly C, McCreadie R, Leon J de, Diaz F, et al. The Delivery of Stop Smoking Support to People with Mental Health Conditions: A Survey of NHS Stop Smoking

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

- Services. BMC Health Serv Res [Internet]. BioMed Central; 2010 Dec 24 [cited 2016 Nov 3];10(1):179. Available from:
<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-10-179>
6. Siru R, Hulse GK, Tait RJ. Assessing motivation to quit smoking in people with mental illness: a review. Addiction [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2009 May [cited 2016 Nov 4];104(5):719–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2009.02545.x>
 7. Ratschen E, Britton J, McNeill A. The smoking culture in psychiatry: time for change. Br J Psychiatry. 2011;198(1).
 8. McNally L, Oyefeso A, Annan J, Perryman K, Bloor R, Freeman S, et al. A survey of staff attitudes to smoking-related policy and intervention in psychiatric and general health care settings. J Public Health (Oxf) [Internet]. Oxford University Press; 2006 Sep [cited 2016 Nov 3];28(3):192–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809790>
 9. Cookson C, Strang J, Ratschen E, Sutherland G, Finch E, McNeill A, et al. Smoking and its treatment in addiction services: Clients' and staff behaviour and attitudes. BMC Health Serv Res [Internet]. BioMed Central; 2014 Dec 14 [cited 2016 Nov 3];14(1):304. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-14-304>
 10. Mester R, Toren P, Ben-Moshe Y, Weizman A. Survey of smoking habits and attitudes of patients and staff in psychiatric hospitals. Psychopathology [Internet]. 1993 [cited 2016 Nov 4];26(2):69–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8321895>
 11. Burki TK. Smoking and mental health. Lancet Respir Med [Internet]. Elsevier; 2016 Jun [cited 2016 Nov 4];4(6):437. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180017>
 12. Kulkarni M, Huddleston L, Taylor A, Sayal K, Ratschen E. A cross-sectional survey of mental health clinicians' knowledge, attitudes, and practice relating to tobacco dependence among young people with mental disorders. BMC Health Serv Res [Internet]. BioMed Central; 2014 Nov 26 [cited 2016 Nov 4];14:618. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424565>
 13. Miller BJ, Paschall CB, Svendsen DP. Mortality and Medical Comorbidity Among Patients With Serious Mental Illness. Focus (Madison) [Internet]. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2008 Jan [cited 2016 Oct 30];6(2):239–45. Available from:
<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/foc.6.2.foc239>
 14. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. BMJ. 2013;346.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

15. Pacheco V, Fernández A, Masa M. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD y DEPRESIÓN TRAS UN PROGRAMA DE ABANDONO DEL TABACO EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS y. Rev Esp Patol [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 30]; Available from: http://www.neumosur.net/files/publicaciones/Revistas/2015/1_original-rev2015-v27-n2.pdf
16. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. BMJ Group; 2014 Feb 13 [cited 2016 Oct 30];348:g1151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24524926>
17. Schroeder SA. Smoking cessation should be an integral part of serious mental illness treatment. World Psychiatry [Internet]. 2016 Jun [cited 2016 Nov 1];15(2):175–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/wps.20332>
18. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet [Internet]. Elsevier; 2016 Jun [cited 2016 Nov 5];387(10037):2507–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616302720>
19. Ratschen E, Britton J, Doody GA, Leonardi-Bee J, McNeill A, Kelly C, et al. Tobacco dependence, treatment and smoke-free policies: a survey of mental health professionals' knowledge and attitudes. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. Elsevier; 2000 [cited 2016 Nov 3];31(6):576–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892217>
20. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH, et al. Smoking and Mental Illness. JAMA [Internet]. American Medical Association; 2000 Nov 22 [cited 2016 Nov 6];284(20):2606. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.284.20.2606>
21. Stockings EA, Bowman JA, Prochaska JJ, Baker AL, Clancy R, Knight J, et al. The impact of a smoke-free psychiatric hospitalization on patient smoking outcomes: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Oct 30];48(7):617–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819934>
22. Fiore MC et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update: Clinical Practice Guideline [Internet]. 2008 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=dUI4JJzIsikC&pgis=1>
23. Etter J-F, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. Tob Control [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2006 Aug [cited 2016 Nov 6];15(4):280–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885576>

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

24. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, et al. Long-term Nicotine Replacement Therapy. *JAMA Intern Med* [Internet]. American Medical Association; 2015 Apr 1 [cited 2016 Nov 7];175(4):504. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2014.8313>
25. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: Stead LF, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000146.pub4>
26. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;338.
27. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* [Internet]. Taylor & Francis; 2006 Sep 10 [cited 2016 Nov 6];6(9):1249–65. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.6.9.1249>
28. Luca D, Fm M, Llabrés R. Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca Etiopathogenesis and diagnosis of dry mouth. *Av Odontoestomatol*. 2014;30(3):121–8.
29. Potts LA, Garwood CL. Varenicline: The newest agent for smoking cessation. *Am J Heal Pharm—Vol*. 2007;64.
30. Jiménez-Ruiz CA, Barrios M, Peña S, Cicero A, Mayayo M, Cristóbal M, et al. Increasing the dose of varenicline in patients who do not respond to the standard dose. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Elsevier; 2013 Dec [cited 2016 Nov 5];88(12):1443–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290118>
31. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2016 Nov 5];350(mar12 8):h1109–h1109. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h1109>
32. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, et al. Effect of Varenicline on Smoking Cessation Through Smoking Reduction. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2015 Feb 17 [cited 2016 Nov 6];313(7):687. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.280>
33. Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. *Psiquiatr Biológica*. 2016;
34. de Leon J. Psychopharmacology: Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2004 May [cited 2016 Oct 30];55(5):491–3. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.55.5.491>

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

35. Leon J de. Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine. *Psychiatr Serv.* 2004;55(5):491-3.
36. Martínez-Ortega JM, Gurpegui M, Díaz FJ de LJ. Tabaco y esquizofrenia. *Adicciones.* 2004;16:177-9.
37. San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* [Internet]. Karger Publishers; 2007 [cited 2016 Nov 7];13(4):230-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851245>
38. Scheller-Gilkey G, Woolwine BJ, Cooper I, Gay O, Moynes KA, Miller AH. Relationship of Clinical Symptoms and Substance Use in Schizophrenia Patients on Conventional Versus Atypical Antipsychotics. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. Taylor & Francis; 2003 Jan 28 [cited 2016 Nov 7];29(3):553-66. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/ADA-120023458>
39. Potvin S. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2016 Nov 7];77(6):796-8. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2005.079228>
40. Siqueira LM, Rolnitzky LM, Rickert VI, RS L, UE P, (ed) DW, et al. Smoking Cessation in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. American Medical Association; 2001 Apr 1 [cited 2016 Nov 6];155(4):489. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.155.4.489>
41. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kottke TE, Morse RM, et al. Mortality Following Inpatient Addictions Treatment. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 1996 Apr 10 [cited 2016 Nov 6];275(14):1097. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03530380039029>
42. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A Meta-Analysis of Smoking Cessation Interventions With Individuals in Substance Abuse Treatment or Recovery. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. American Psychological Association; 2004 [cited 2016 Nov 6];72(6):1144-56. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.72.6.1144>
43. Zevin S, Benowitz NL. Drug Interactions with Tobacco Smoking. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. Springer International Publishing; 1999 [cited 2016 Nov 6];36(6):425-38. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-199936060-00004>
44. Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 1996 Feb 22 [cited 2016 Nov 6];379(6567):733-6. Available from:

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO EN ENFERMOS MENTALES

<http://www.nature.com/doi/10.1038/379733a0>

45. Kinnunen T, Doherty K, Militello FS, Garvey AJ. Depression and smoking cessation: Characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. J Consult Clin Psychol [Internet]. American Psychological Association; 1996 [cited 2016 Nov 6];64(4):791-8. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.64.4.791>