

# ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Reseña de Revistas

### ¿Por qué fuman tanto los esquizofrénicos?

O. JIMÉNEZ SUÁREZ\*, E. CASTRO ÁLVAREZ\*\*

S.. CAMACHO OBORREGO\*\*

\* MIR Psiquiatría

\*\* Psicólogo clínico

Instituto Psiquiátrico José Germain. Leganés.

Una de las observaciones clínicas más evidentes respecto a la esquizofrenia es que los pacientes continuamente están demandando y consumiendo tabaco. De hecho, diversos estudios<sup>1,2,3,4,5,6</sup> han puesto de manifiesto que la prevalencia del tabaquismo entre pacientes esquizofrénicos es de aproximadamente el 90 %, frente al 25-30 % de la población general y el 45-70 % de pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Además se ha comprobado que los fumadores esquizofrénicos consumen dosis más altas de nicotina mediante inhalaciones más profundas de los cigarrillos<sup>5</sup>.

Este artículo resume las principales investigaciones publicadas en los últimos años sobre la relación entre el tabaquismo y la esquizofrenia.

Obviamente, parte de la alta prevalencia del tabaquismo entre esquizofrénicos se debe a los mismos mecanismos que originan dependencia en la población general y en otros pacientes psiquiátricos.

De los más de 3000 derivados pirrolíticos del tabaco, la nicotina es la principal responsable de la adicción al mismo. Aproximadamente el 25 % de ella atraviesa la membrana alveolo-capilar y en 15 segundos se difunde por el cerebro, donde posee receptores específicos, los receptores colinérgicos nicotínicos. A nivel fisiológico se comporta como una droga simpaticomimética, de modo que la inhalación de un cigarrillo aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tensión de determinados grupos musculares, y altera la biodisponibilidad de diferentes neuroreguladores: aumenta la liberación de acetilcolina (modula la memoria y el rendimiento); de norepinefrina (focalización de la atención); b-endorfina (disminución de ansiedad y antinocicepción y acción reforzante indirecta);

de serotonina (disminución del apetito); de adrenocorticotropina (aumento de corticoides); y de dopamina (efecto reforzante directo)<sup>2</sup>. Todos estos efectos se ven potenciados por el aumento del flujo cerebral y la disminución del periférico que se producen tras fumar un cigarrillo<sup>6</sup>.

Los efectos neurobiológicos más importantes para el desarrollo de la dependencia de la nicotina se relacionan con la ocupación de los receptores nicotínicos colinérgicos en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, cuya estimulación mediaría el placer experimentado por los fumadores y otras acciones reforzantes como la elevación del estado de ánimo, potenciación de la cognición y disminución del apetito. Estos efectos son similares a los producidos por la cocaína y las anfetaminas, aunque mucho más limitados en el tiempo, por el efecto autorregulador de la nicotina que bloquea su receptor tras unirse a él. A largo plazo, se produce en los fumadores una regulación a la baja de los receptores de dopamina y al alza de los receptores nicotínicos colinérgicos, lo que se relaciona con su capacidad para producir dependencia y abstinencia<sup>7</sup>.

Asimismo han de destacarse los efectos comprobados de aumento de rendimiento cognitivo con la administración subcutánea de nicotina, tanto en fumadores (mayor rapidez en pruebas de razonamiento lógico, tiempos de reacción más rápidos, mayor sensibilidad en la prueba de procesamiento rápido de la información visual y más respuestas correctas en pruebas de reconocimiento de palabras) como en no fumadores (tiempos de reacción más rápidos en pruebas de procesamiento rápido de información visual y en recuerdo de dígitos, aunque con más errores en esta última)<sup>8</sup>.

Aparte de estos efectos que los pacientes esquizofrénicos

comparten con otras poblaciones, y de las explicaciones que los propios pacientes aducen para su hábito (reducción de ansiedad, aburrimiento y forma de contacto social)<sup>9</sup>, diversos estudios defienden una posible interrelación fisiopatológica entre los síntomas de la enfermedad y los efectos de la nicotina, lo que justificaría tan alta prevalencia.

En primer lugar, en la esquizofrenia los niveles basales de dopamina en regiones mesolímbicas se encuentran aumentados, incrementando considerablemente el efecto reforzador del consumo de nicotina, lo que podría explicar la existencia de mayores conductas de búsqueda de tabaco y dependencia entre pacientes esquizofrénicos<sup>10</sup>.

En segundo lugar, diversos estudios apuntan hacia una posible relación etiopatogénica entre receptores activados por la nicotina y la esquizofrenia<sup>7</sup>. Concretamente, se ha estudiado la transmisión familiar de una alteración del gen del receptor  $\alpha$ -nicotínico de baja sensibilidad, que en pacientes esquizofrénicos se ha relacionado con alteraciones en el umbral sensorial auditivo, anomalías del crecimiento y desarrollo celular, dificultades del aprendizaje y síntomas psicóticos positivos; según esta hipótesis la ingestión de grandes cantidades de nicotina, permitiría alcanzar concentraciones suficientes para activar el receptor alterado<sup>5,11,12</sup>. Asimismo se han encontrado alteraciones en la distribución en el tálamo de receptores nicotínicos de alta densidad y de receptores BTX, implicados en la neurofisiopatología de diversos trastornos que cursan con alteraciones de la percepción y los movimientos, como la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia<sup>13</sup>. De hecho, se está investigando la utilización de agonistas nicotínicos en la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, el síndrome de hiperactividad con déficit de atención y la esquizofrenia<sup>14,15</sup>.

Por otra parte, el incremento de la transmisión glutamérgica a nivel cortical producido por la nicotina, fundamentalmente en la corteza frontal y en el hipocampo, podría compensar tanto la hipofrontalidad asociada a la esquizofrenia como las alteraciones del umbral sensorial auditivo, lo que sustentaría la interrelación entre los efectos del consumo de nicotina y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En tercer lugar, se han descrito correlaciones entre la esquizofrenia y diferentes factores asociados al consumo de tabaco. Así, por ejemplo, investigaciones sobre la heredabilidad del tabaquismo han descrito correlaciones entre éste y psicoticismo, impulsividad, dificultades de

socialización y otros factores asociados a la esquizofrenia<sup>16</sup>. También se ha llegado a sugerir el uso del consumo de tabaco como un marcador de riesgo de esquizofrenia en familias con predisposición genética a la enfermedad<sup>17</sup>. En estudios descriptivos sobre pacientes esquizofrénicos, se han encontrado correlaciones entre fumadores y puntuaciones superiores en síntomas positivos, menores en síntomas negativos y mayores dosis de medicación neuroléptica<sup>18,19</sup>. Por otro lado, se han encontrado correlaciones entre el consumo de diferentes tóxicos por pacientes esquizofrénicos, incluyendo la nicotina, y determinados rasgos de personalidad, como puntuaciones altas en la dimensión de temperamento de Cloninger de búsqueda de novedades medida con el Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)<sup>20</sup>.

En cuarto lugar, se ha sugerido que determinadas alteraciones asociadas a la esquizofrenia, podrían ser parcialmente compensadas por el consumo de tabaco, siendo éste una forma de automedicación por parte del paciente<sup>21</sup>. Por un lado, la nicotina incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal, ambas deficitarias en la esquizofrenia, lo que podría compensar el déficit motivacional y cognitivo característico de estos pacientes<sup>22</sup>. De hecho, la mejora del rendimiento cognitivo con el consumo de nicotina, también ha sido comprobada en pacientes esquizofrénicos<sup>3</sup>. Por otro lado existen diversos estudios que sugieren una posible relación entre sintomatología afectiva y consumo de tabaco<sup>2,22</sup> habiéndose llegado a proponer el abandono del tabaquismo como un factor de riesgo de recaídas depresivas en pacientes predispuestos<sup>23</sup>, por lo que el consumo de tabaco podría ser una forma de compensar la sintomatología depresiva frecuentemente asociada a la esquizofrenia. En cuanto a los síntomas psicóticos, se han publicado casos clínicos que sugieren una relación entre la suspensión brusca del consumo de tabaco y la reactivación de sintomatología psicótica<sup>24</sup>. Sin embargo, otros estudios experimentales a doble ciego no encuentran relación alguna entre la exacerbación de síntomas psicóticos y el síndrome de abstinencia.

En quinto lugar, también se puede contemplar el consumo de tabaco como una forma de contrarrestar los efectos adversos de la medicación. De hecho, se ha comprobado que los pacientes esquizofrénicos incrementan el consumo de tabaco tras el inicio de tratamiento con haloperidol<sup>25</sup>. Las interacciones entre el consumo de tabaco y la medicación se producen a dos niveles. Primero, la nicotina activa determinados enzimas metabólicos, como el citocromo

P450 1A2, alterando los niveles plasmáticos de anti-psicóticos y antidepresivos tricíclicos, incluyendo los neuro-lépticos de acción prolongada<sup>2,4,10</sup>; al respecto se ha considerado el consumo de grandes cantidades de nicotina como un predictor de falta de respuesta al haloperidol<sup>26</sup> y se ha observado que a medida que los pacientes fuman menos requieren menores dosis de neuro-lépticos depot<sup>27</sup>. Segundo, la nicotina compensa algunos de los efectos adversos de los neuro-lépticos. Diversos estudios señalan el aparente efecto protector del tabaquismo en la enfermedad de Parkinson; en el caso de los neuro-lépticos el consumo de nicotina disminuye la incidencia de extrapiramidalismo y temblor parkinsoniano, y reduce las dosis de fármacos anticolinérgicos correctores, aunque por otro lado aumenta el riesgo de desarrollo de discinesias tardías<sup>2,28,29</sup>. Asimismo se han utilizado con éxito parches de nicotina en el tratamiento de la acatisia inducida por neuro-lépticos<sup>30</sup>. También se ha encontrado entre pacientes esquizofrénicos fumadores una reducción dosis-dependiente de las alteraciones cognitivas, fundamentalmente de rendimiento de memoria y tiempo de reacción complejo, inducidas por el haloperidol<sup>3</sup>. Sin embargo, con el neuro-léptico atípico clozapina se ha encontrado una mejor respuesta en fumadores que en no fumadores y una disminución del consumo de nicotina tras la administración del fármaco<sup>6,13</sup>. Dadas las importantes morbilidad y mortalidad asociadas al tabaquismo, que el consumo de nicotina puede ser una puerta de entrada al consumo de otras drogas<sup>10,31</sup> y las particulares interacciones de la nicotina con la medicación neuro-léptica, alterando sus niveles plasmáticos y consiguientemente su eficacia, se están desarrollando programas específicos para tratar el tabaquismo en esta población, especialmente resistente a abandonar el consumo de tabaco<sup>16,32</sup>.

Desde un punto de vista farmacológico se está estudiando la conveniencia de usar dosis más altas tanto de parches y/o chicles de nicotina como de medicación neuro-léptica<sup>27,33</sup>. Asimismo diversos estudios recomiendan el uso de neuro-lépticos atípicos, como la clozapina y los nuevos neuro-lépticos con antagonismo serotoninérgico 5-HT<sub>2</sub> (risperidona) y agonismo 5-HT<sub>1A</sub> (remoxipirida) para el tratamiento de la comorbilidad entre esquizofrenia y consumo de drogas, incluyendo el tabaquismo<sup>31,34,35</sup>.

Desde un punto de vista psicoterapéutico se han empleado con éxito diversos programas cognito-conductuales, tanto en formato individual como grupal. Existen estudios experimentales que modifican las contingencias de reforzamiento para fumar, obteniendo resultados satisfactorios similares a los de la población general.

## Bibliografía

1. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8 (2): 93-102.
2. Greden JF, Pomerleau O. Trastornos relacionados con la cafeína y la nicotina. En: Kaplan HI and Sadock BJ, dirs. *Tratado de Psiquiatría*. Buenos Aires: Intermédica 1997; 759-763.
3. Levin ED, Wilson W, Rose JE et al. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics *Neuropsychopharmacology* 1996; 15 (5): 429-436.
4. Gritz ER, Stapleton JM, Hill MA et al. Prevalence of cigarette smoking in medical and psychiatric hospitals. *Bulletin of the Society of Psychologists in Addictive Behaviours* 1985; 4 (3): 151-165.
5. McEvoy JP, Brown S. Smoking in first-episode patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (7): 1120-1121.
6. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1490-1501.
7. Olincy A, Young DA and Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42 (1): 1-5.
8. Dursun SM, Kutcher S. Smoking, nicotine and psychiatric disorders: evidence for therapeutic role, controversies and implications for future research. *Med Hypotheses* 1999; 52 (2): 101-109.
9. Morioka C, Kondo H, Akashi K et al. The continuous and simultaneous blood flow velocity measurement of four cerebral vessels and a peripheral vessel during cigarette smoking. *Psychopharmacology* 1997; 131: 220-229.
10. Stahl SM. Farmacología del abuso de nicotina. En: Stahl SM. *Psicofarmacología esencial*. Barcelona: Ariel Neurociencias, 1998; 406-411.
11. Foulds J, Stapleton J, Swettenham J et al. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology* 1996; 127 (1): 31-38.
12. Test MA, Wallisch LS, Allness DJ et al. Substance use in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1989; 15 (3): 465-476.
13. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (1): 125-129.
14. Diwan A, Castine M, Pomerleau CS et al. Differential prevalence of cigarette smoking in patients schizophrenic vs mood disorders. *Schizophr Res* 1998; 33 (1-2): 113-118.
15. Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 1997; 23 (2): 247-254.
16. Adler LE, Olincy A, Waldo M et al. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24 (2): 189-202.
17. Hoffer LD, Adler LE, Wiser A et al. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (12): 1856-1861.

18. Spurdin DP, Court JA, Lloyd S et al. Nicotinic receptor distribution in the human thalamus: autoradiographical localization of [3 H]nicotine and [125I]bungarotoxin binding. *J Chem Neuroanat* 1997; 13 (2): 105-113.
19. Léna C, Changeux JP. Pathological mutations of nicotinic receptors and nicotine-based therapies for brain disorders. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7 (5): 674-682.
20. Lawrence AD, Sahakian BJ. The cognitive psychopharmacology of Alzheimer disease focus on cholinergic systems. *Neurochem Res* 1998; 23 (5): 787-794.
21. Gilbert DG, Gilbert BO. Personality, psychopathology and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behav Genet* 1995; 25 (2): 133-147.
22. De Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22 (3): 405-409.
23. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM et al. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, 1994; 45 (3): 204-206.
24. Chong SA, Choo HL. Smoking among Chinese patients with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30 (3): 350-353.
25. Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT. Temperament and substance in schizophrenia: Is there a relationship? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185 (5): 283-288.
26. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4 (5): 231-244.
27. Westermeyer JJ, Schneekloth TD. Course of substance abuse in patients with and without schizophrenia. *Am J Addict* 1999; 8 (1): 55-64.
28. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (4): 546-553.
29. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (2): 263-265.
30. Dalack GW, Meador Wooddruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: Case reports and review of the literature. *Schizophr Res* 1996; 22 (2): 133-141.
31. Dalack GW, Becks L, Hill E et al. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (2): 195-202.
32. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED et al. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119 (1): 124-126
33. McEvoy JP, Schooler NR, Wilson WH. Predictors of therapeutic response to haloperidol in acute schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27 (2): 97-101.
34. Hartmann N, Leon GB, Glynn SM et al. Transdermal nicotine and smoking behaviour in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1991; 14 (8): 734-375
35. Erdman R. Neuroleptics and nicotine. *Psychiatr Prax* 1995; 22 (6): 223-227.
36. Decina P, Caracci G, Sandik R et al. Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry* 1990; 28 (6): 502-508.
37. Anfang MK and Pope HG. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with nicotine patches. *Psychopharmacology* 1997; 134: 153-156.
38. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J et al. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 1998; 28 (6): 1411-1419.
39. Kosten TR, Ziedonis DM. Substance abuse and schizophrenia: editors' introduction. *Schizophr Bull* 1997; 23(2): 181-186.
40. Addington J. Group treatment for smoking cessation among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998; 49 (7): 925-928.
41. Caskey NH, Jarvik ME, Wirshing WC. The effects of dopaminergic D2 stimulation and blockade on smoking behaviour. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* (in press).
42. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 3): 26-30.
43. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997; 23 (2): 215-228.
44. Addington J, Guebaly N, Addington D et al. Readiness to stop smoking in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42 (1): 49-52.
45. Tidey JW, Higgins ST, Bickel WK et al. Effects of response requirement and the availability of an alternative reinforcer on cigarette smoking by schizophrenics. *Psychopharmacology* 1999; 145 (1): 52-60.