

Artículo de revisión

Impacto del tabaquismo en el trastorno bipolar

Roxane Díaz-Jiménez,¹ Paz García-Portilla González,² Leticia García-Álvarez,² Julio Bobes García²

RESUMEN

Antecedentes: el tabaquismo es un problema de salud pública en todo el mundo, la prevalencia del consumo de tabaco en los pacientes con trastorno bipolar es 2 a 4 veces mayor que en la población general.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda en la base de datos publicados de PubMed. Los términos de búsqueda fueron: fumar y trastorno bipolar. Se obtuvieron 18 artículos y además se buscó en la lista de referencia de los artículos seleccionados para las referencias adicionales pertinentes.

Resultados: existen altas tasas de prevalencia de consumo de tabaco en la población con trastorno bipolar, lo que implica consecuencias pronósticas importantes al asociarse con consumo más intenso, mayores riesgos suicidas y comorbilidades somáticas y psiquiátricas (trastorno por consumo de otras sustancias) y mayores dificultades para el abandono.

Conclusiones: para la población general existe una serie de tratamientos efectivos para dejar de fumar de la que también podrían beneficiarse los pacientes con trastorno bipolar. Se necesitan estudios controlados específicos para esta población.

Palabras claves: trastorno bipolar, nicotina, tabaquismo, patología dual.

RESUMEN

Background: Smoking is a public health issue worldwide; the prevalence of smoking in patients with bipolar disorder is between 2 to 4 times higher than the general population.

Methods: A search was performed in the PubMed databases using the following search terms: smoking, bipolar disorder. A total of 18 articles were obtained. In addition to the database search, we searched the reference lists of the identified articles for additional relevant references.

Results: There are high prevalence rates of smoking in the bipolar disorder population. Smoking habit in this population has been associated to a more intense tobacco consumption, greater suicide risk, greater somatic and psychiatric comorbidities (substance use disorders), and greater difficulties of cessation.

Conclusions: There are effective treatments to stop smoking in the general population which could beneficiated patients with bipolar disorder. Nevertheless further specific controlled studies for this population are needed.

Key words: Bipolar disorder, nicotine, smoking, dual pathology

El trastorno bipolar es de curso crónico, grave y recurrente. Su prevalencia en la población general es de 1.3 a 1.7%, porcentajes que podrían alcanzar entre 3 y 6.5% si se incluyen los casos de trastorno bipolar tipo II y el trastorno ciclotímico.¹

* Médica residente, Instituto Nacional de Salud Mental. Panamá.
** Área de Psiquiatría y CIBERSAM. Universidad de Oviedo. Asturias, España

Correspondencia: Roxane Díaz Jiménez. roxane.diaz@gmail.com

Recibido: 5 de diciembre 2012

Aceptado: 8 de junio 2013

Este artículo debe citarse como: Díaz-Jiménez R, García-Portilla González P, García-Álvarez L, Bobes García J. Impacto del tabaquismo en el trastorno bipolar. Rev Latinoam Psiquiatría 2012;11:141-155.

www.nietoeditores.com.mx

En la actualidad, la prevalencia del consumo de tabaco en la población general es de 20%, la tasa de consumo de tabaco en personas con trastornos mentales es 2 a 4 veces mayor.² En Estados Unidos las personas con enfermedad mental crónica constituyen 22% de la población y se estima que consumen 44% de los cigarrillos.³

En el caso de los pacientes con trastorno bipolar, diversos estudios han encontrado una prevalencia de consumo de nicotina de entre 51.5 y 66%⁴⁻⁸ similar a la encontrada en pacientes con depresión mayor (59%).⁹ En el estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEPBD) se identificó que un tercio son fumadores diarios y que, además, fuman mayor cantidad de cigarrillos que los fumadores sin patología mental.⁴ Los adolescentes con trastorno bipolar tienen mayor prevalencia de consumo nicotínico (25%) que la población general adolescente (12%) e inicio más temprano.⁵

En cuanto al impacto del consumo en el curso de la enfermedad, algunos estudios han asociado la dependencia nicotínica con mayor gravedad del trastorno bipolar¹⁰ y asociado con psicosis,¹¹ aunque otros estudios no han replicado estos resultados.⁸ Además, el consumo de tabaco puede incrementar el metabolismo de medicamentos, como los antipsicóticos atípicos.¹²

El suicidio es una de las complicaciones más graves del trastorno bipolar y los factores de riesgo asociados son aún motivo de debate.³ El consumo de cigarrillos en los individuos con trastorno bipolar se ha reportado como predictor de conductas suicidas,^{10,11} aunque la relación exacta entre los dos no es clara.

Se estima que en Estados Unidos 200,000 de las 435,000 muertes anuales relacionadas con el tabaco suceden en la población con enfermedad mental. En promedio, los pacientes con enfermedades mentales mueren 25 años antes que la población general y fumar es un importante contribuyente de la muerte prematura.

Diversos estudios efectuados en la población española han encontrado que existe asociación significativa entre el trastorno bipolar y mayor riesgo cardiovascular, mayor índice de masa corporal, síndrome metabólico y de consumo de tabaco.¹² Este último es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, respiratorias y neoplásicas en la población general y, por ende, para la población con trastorno bipolar.^{8,13}

En cuanto al funcionamiento psicosocial, el trastorno bipolar se encuentra entre las diez primeras causas de discapacidad en el mundo y cada vez se cuenta con mayor evidencia de disfunciones cognitivas, independientemente de la fase de la enfermedad. Varios estudios han descrito los efectos de mejoras cognitivas luego de la administración de nicotina aguda en voluntarios sanos y poblaciones psiquiátricas;¹⁴ sin embargo, la asociación entre tabaquismo y función cognitiva en el trastorno bipolar no ha sido suficientemente explorada.

A pesar de los recientes avances en la comprensión de las causas y el tratamiento de la dependencia a la nicotina entre las personas con trastornos mentales, el tabaquismo entre las personas con trastorno bipolar ha recibido poca atención. El objetivo de esta revisión es describir el estado actual de esta patología dual, mediante una revisión bibliográfica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado a partir de una búsqueda en la base de datos de PubMed que revisa la comorbilidad del consumo de nicotina en pacientes con trastorno bipolar. Los términos de búsqueda fueron: fumar y trastorno bipolar. Se obtuvieron inicialmente 18 artículos y de ellos referencias adicionales pertinentes. No se utilizaron como criterios de selección: la edad, la raza o el género. Tampoco se excluyeron los artículos con o sin grupo control de la muestra de estudio o fecha de publicación.

Primeros estudios sobre tabaquismo y enfermedad mental

El interés científico por los efectos del tabaco en la salud tuvo auge en los decenios de 1960 y 1970 motivados por el progresivo aumento en las cifras de prevalencia de fumadores y las crecientes repercusiones de su consumo en la salud; sin embargo, los estudios en relación con la nicotina y los trastornos mentales son un fenómeno mucho más reciente.¹⁵

La nicotina es una de las sustancias con mayor poder adictivo y letal de todas las capaces de generar dependencia, por múltiples estudios efectuados desde el decenio de 1980.¹⁶

El estudio ECA (Epidemiologic Catchment Area), desarrollado en Estados Unidos entre 1980 y 1985, encontró una prevalencia de 56.1% a lo largo de la vida para cualquier trastorno por consumo de sustancias en el grupo de sujetos con trastorno bipolar. En ese estudio no se consideró el consumo de tabaco. En 1990 y 1992 se efectuó el estudio NCS (National Comorbidity Survey) para examinar la comorbilidad entre abuso de tóxicos (incluido el tabaco) y otras enfermedades mentales, lo que comenzó a aportar los primeros datos.¹⁵ En la actualidad, la prevalencia de fumadores es significativamente mayor en pacientes con enfermedad mental que en la población general¹⁷ en esta última ha tendido a declinar en los últimos 10 años.

Trastorno bipolar dual

La antigua psicosis maniaco-depresiva de Emil Kraepelin reunía los cuadros de manía y melancolía, con un carácter cíclico y con alteraciones de naturaleza predominantemente afectivas, también llamada por la escuela francesa

“locura circular”.¹⁵ Posteriormente, se adoptó la actual denominación de trastorno bipolar, incluido en el grupo de los trastornos del estado de ánimo, caracterizado por un patrón de alteración recidivante en el que alternan las fases de manía y depresión.¹⁵ A partir de 1975 se inició la subdivisión de trastorno bipolar I y trastorno bipolar II, tal como se describe en los criterios del DSM IV-TR, aunque en la Clasificación Internacional de la Enfermedades (CIE- 10) de la Organización Mundial de la Salud no se considera esta subdivisión.

La prevalencia en la población general es de entre 1.3-1.7% y tiene una importante carga genética, con un curso crónico y recidivante. Se caracteriza por la alternancia de fases depresivas y maníacas-hipomaniacas según el subtipo I o II, respectivamente. La aparición del primer episodio suele darse al final de la adolescencia y el subtipo II afecta con mayor frecuencia a las mujeres y el subtipo I por igual a uno y otro sexo.

El trastorno bipolar es la alteración del eje I con mayor riesgo asociado con la comorbilidad derivada del consumo de sustancias (TUS), que es 40% en la adolescencia y de 60% en la edad adulta.¹⁸ Las sustancias asociadas con mayor comorbilidad en el trastorno bipolar son la nicotina y el alcohol.¹⁹ La comorbilidad entre el trastorno bipolar y los trastornos por consumo de sustancias es compleja porque cada trastorno influye en el otro y son frecuentes las comorbilidades múltiples. Por ello, en la clínica, los pacientes con trastorno bipolar y comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias tienen pobre respuesta al tratamiento, y evolución clínica y funcional más tórpida.

Epidemiología del tabaquismo en pacientes con trastorno bipolar

La prevalencia de tabaquismo en la población con trastorno bipolar es de entre 30 y 70% en diferentes estudios.^{3,7,20,21} La Encuesta Nacional de Comorbilidades (NCS, National Comorbidity Survey) mostró una prevalencia de consumo de tabaco en sujetos con trastorno bipolar de 69%³ mientras que en el año 2007 la National Health Interview Survey (NHIS) reportó una prevalencia de 46%.²¹ A pesar de las discrepancias encontradas en las tasas de consumo de tabaco en personas con trastorno bipolar sí hay coincidencia en que son 2 a 3 veces mayores que en la población general.^{4,9,17}

En España, la tasa de prevalencia de consumo de nicotina en la población con trastorno bipolar reportada

inicialmente por González Pinto y su grupo (1998) y posteriormente por García-Portilla y sus colaboradores (2010) es de 51.5%.^{4,8} Heffner y sus coautores (2008), en un estudio longitudinal (Cuadro 1), encontraron una prevalencia de consumo de nicotina de 45.5% en una muestra de 134 pacientes.²² En el estudio de casos y controles de Díaz y sus grupo (2009) la prevalencia de consumo de nicotina en pacientes con trastorno bipolar fue de 66%, intermedia entre la prevalencia de consumo de nicotina en pacientes con esquizofrenia y depresión cuyas cifras fueron de 74 y 57%, respectivamente.⁹ La mayor prevalencia de tabaquismo en los individuos con esquizofrenia en relación con quienes padecen trastorno bipolar se mantiene en grandes muestras clínicas.²³ A pesar de esto, el trastorno bipolar es de los padecimientos psiquiátricos del eje I con la mayor prevalencia de tabaquismo. Estas altas tasas de prevalencia parecen atribuirse no sólo a la mayor probabilidad de iniciar el consumo a edades muy tempranas, sino también a las disminuidas tasas de cese.²⁴

Trastorno afectivo bipolar en adolescentes y tabaquismo

Aunque algunos estudios sugieren que el trastorno bipolar de inicio temprano (adolescencia) aumenta el riesgo de trastornos por consumo de sustancias y de tabaquismo, la bibliografía al respecto es limitada. Willens y su grupo (2000), en un estudio prospectivo (Cuadro 1) de cuatro años de 128 adolescentes con trastorno bipolar, reportaron una prevalencia de consumo de tabaco de 35%,²⁵ menor a la encontrada por Goldstein y colaboradores (2008) en 441 adolescentes, cuya prevalencia fue de 25%. Ambas cifras son más elevadas que la prevalencia de consumo de tabaco en la población general adolescente que asciende a 12%.⁵ Además, Willens y colaboradores reportaron que los adolescentes con trastorno bipolar tienen más probabilidades de empezar a fumar (22%) que sus compañeros de igual edad sin trastornos psiquiátricos (4%).²⁴

El inicio del trastorno bipolar en la adolescencia se asocia con: mayor riesgo de consumo de tabaco, incremento significativo del riesgo de tentativas de suicidio, abuso físico y sexual, trastorno de la conducta y trastorno por uso de sustancias en fumadores diarios y ocasionales en comparación con los no fumadores. Además, el consumo intenso de cigarrillos (más de un paquete al día) aumenta el riesgo de intentos suicidas y trastorno por abuso de sustancias en comparación con quienes fuman menos de un paquete diario.²⁵

Cuadro 1. Características e impacto del consumo de tabaco en el Trastorno Bipolar (continúa en la siguiente página)

<i>Primer autor Año</i>	<i>Diseño N</i>	<i>Medida de resultados</i>	<i>Resultados</i>
Díaz FJ 2009	Estudio de casos y controles trastorno bipolar: n = 99 Controles con TM - Esquizofrenia: n: 258 - Depresión > : n= 67 Controles sanos n= 402	Prevalencia de consumo de tabaco -Diario -Alguna vez -Cesación de tabaquismo	trastorno bipolar vs. controles con TM: - Diario: OR= 5.0 (95% IC: 3.3 -7.8) - Alguna vez: OR= 2.6 (95% IC: 1.7 - 4.4) - Cesación de tabaquismo: OR= 0.13 (95% IC: 0.03 - 0.24). trastorno bipolar vs. Controles sanos: - Consumo diario: OR= 7.3 (95% IC: 4.3 -12.4) - Alguna vez: OR= 4.0 (95% IC: 2.4 - 6.7) - Cesación de tabaquismo: OR=0.15 (95% IC: 0,06 - 0,36). Consumo diario actual: trastorno bipolar: 66% Esquizofrenia: 74%, Depresión >: 57%
Williams JM 2012	Estudio de casos y controles trastorno bipolar: n=75 Esquizofrenia: n=75 Control: n=86	Características de consumo de tabaco Niveles de nicotina en suero Niveles de cotinina	Características de consumo: No hubo diferencias entre los grupos - Intervalo de interpufo o bocanadas: trastorno bipolar 3 seg. (p <0,05). No era significativa cuando se excluyeron los que tomaban inductores de las enzimas hepáticas. Nicotina sérica: No hubo diferencias entre los grupos Niveles de cotinina: No hubo diferencias entre los grupos
González- Pinto 1998	Estudio de casos y controles trastorno bipolar I: n = 51 Controles: n = 517)	Prevalencia de consumo de tabaco -Diario -Alguna vez Intensidad del consumo: Intenso > paquete/día Leve < paquete/día	TAB vs. controles - Diario: 51% vs. 33%. TAB vs. controles masculinos p=0.042 - Alguna vez: 63% vs. 45%. trastorno bipolar vs controles masculinos p= 0.03 El trastorno bipolar se asoció significativamente con tabaquismo intenso (> paquete/día) OR = 4.4 (95% IC: 1.7 - 11.9) p= .0015
Comorbilidades y curso de la enfermedad			
Heffner JL 2012	Observacional, longitudinal, Prospectivo, seguimiento de 8 años trastorno bipolar I adolescentes: n = 88 trastorno bipolar I adultos n = 81 Primer episodio maníaco o mixto	Curso longitudinal del trastorno bipolar Uso de sustancias	El curso del trastorno bipolar en los 12 meses siguientes a la hospitalización no varió por el consumo de tabaco en los grupos. trastorno bipolar I adolescentes: el tabaquismo se asoció con incremento del riesgo para trastorno por consumo de cannabis o alcohol.
Willens TE 2008	Estudio de casos y controles trastorno bipolar n = 105 Controles n = 98	Riesgo para trastornos por consumo de sustancias y tabaquismo	trastorno bipolar vs. Controles: > riesgo significativo independiente- mente de déficit de atención / hiperactividad, ansiedad y trastorno de conducta para: - Trastorno por consumo de sustancias: OR= 8.68 (95% IC 3.02 -25.0) p<0.001 - Abuso de alcohol: OR= 7.66 (95% IC: 2.20 - 26.7) p=0.001 - Abuso de drogas: OR=18.5 (95% IC: 2.46 - 139.10) p=0.005 - Dependencia a drogas: OR=12.1 (95% IC: 1.54 - 95.50) p=0.02 - Tabaquismo: OR=12.3 (95% IC: 2.83 - 53.69) p<0.001

Cuadro 1. Características e impacto del consumo de tabaco en el Trastorno Bipolar (continúa en la siguiente página)

<i>Primer autor Año</i>	<i>Diseño N</i>	<i>Medida de resultados</i>	<i>Resultados</i>
Law Cw 2009	Estudio transversal trastorno bipolar tipo I y II: n = 43 Fumadores n= 16	Prevalencia de consumo de tabaco Efecto del tabaco en la clínica de trastorno bipolar (edad de inicio, número de episodios depresivos, manías e hipo- manías; número de hospita- lizaciones, comorbilidad con ansiedad, comportamiento suicida y abuso de alcohol/ otras sustancias) Efecto del tabaco en el funcio- namiento neurocognitivo	Prevalencia del consumo de tabaco: 37 % No hubo diferencias entre los dos grupos en relación con la clínica del trastorno bipolar. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el rendi- miento neurocognitivo
Ostacher MJ 2006	Observacional, longi- tudinal, Prospectivo Seguimiento: 5 años trastorno bipolar: n=399	Prevalencia del consumo de tabaco Efecto del tabaco en la clínica de trastorno bipolar (edad de inicio del diagnóstico, estado de ánimo, el curso de la enfermedad, funcionamiento global y comorbilidades psi- quiátricas)	Prevalencia de consumo de tabaco 38.8% Fumadores vs. no fumadores : - Edad de inicio del primer episodio depresivo = (15.7 ± 7.7 vs. 18.2 ± 8.3 años, p=0.004) - Edad de inicio del primer episodio maniaco = (19.7 ± 9.5 vs. 22.4 ± 9.8 años, p=0.013) - Puntuaciones en la evaluación del funcionamiento global= (56.1 ± 9.8 vs. 59.1 ± 9.6, p=0.003) - Escala de Impresión Clínica Global-Trastorno Bipolar = (3.1 vs. 2.8, p=0.015) - Trastornos comórbidos: Trastornos de ansiedad= (68% vs. 53%, OR=1.82 (95% IC: 1.09-3.06) p=0.023 Dependencia de alcohol= 46.7% vs. 20.6%, OR= 3.38 (95% IC: 2.15-5.29) p <0.001 Abuso de alcohol = 40.0% vs. 20.6%, OR= 2.57 (95% IC: 1.63-4.05) p <0.001 Dependencia a sustancias = 33.3% vs. 12.7%, OR= 3.45 (95% IC: 2.07-5.76) p <0.001 Abuso de sustancias = 24.0% vs. 14.8 %, OR= 1.82 (95% IC: 1.09-3.06) p= 0.023 Número de intentos de suicidio = 47% vs. 25% OR= 2.74 (95% IC: 1.77-4.23) p <0.001
Willens TE 2000	Observacional, longi- tudinal, Prospectivo Seguimiento: 4 años trastorno bipolar Ado- lescentes: n=31 derivadas de una cohorte de niños con TDAH (n = 128) y controles sin TDAH: (n = 109)	Prevalencia de consumo de tabaco Asociación entre el trastorno bipolar y el hábito de fumar en los jóvenes.	Prevalencia de consumo de tabaco en trastorno bipolar: 35% El trastorno bipolar se asoció con un mayor riesgo de tabaquismo en la adolescencia media y a trastornos de conducta. Inicio del trastorno bipolar en la adolescencia (edad 13-18 años) se asoció a un mayor riesgo de consumo de cigarrillos en comparación con el inicio del trastorno bipolar antes de los 12 años (OR = 10.8, p <0.01). El tratamiento farmacológico y terapia combinada pareció reducir el riesgo de fumar cigarrillos. El trastorno bipolar en particular cuando inicia en la adolescencia, es un factor de riesgo significativo para el inicio temprano del consumo de cigarrillos en los jóvenes con TDAH.

Cuadro 1. Características e impacto del consumo de tabaco en el Trastorno Bipolar (continuación)

<i>Primer autor Año</i>	<i>Diseño N</i>	<i>Medida de resultados</i>	<i>Resultados</i>
Riesgo de suicidio			
Ostacher MJ 2009	Observacional, longitudinal, Prospectivo Seguimiento: 9 meses trastorno bipolar: n=116	Prevalencia de consumo de tabaco Efecto del tabaco en la clínica de trastorno bipolar (edad de inicio del diagnóstico, uso de sustancias e intentos de suicidio)	Prevalencia de consumo de tabaco: 27% Fumadores vs. no fumadores - Edad de inicio del trastorno bipolar = 14.4 ± 4.6 vs. 18.4 ± 9.4 años, $p < 0.05$ - Uso de sustancias = 61.0% vs. 33.0 %, $p < 0.05$ - Puntuación del Cuestionario de Comportamientos Suicidas (SBQ) = 28.9 vs. 17.1, $p < 0.01$ - Número de intentos de suicidio = 16.1% vs. 3.5%, OR = 5.25 (95% IC: 1.2-23.5), $p = 0.031$ Regresión múltiple: fumar basalmente único predictor de puntuación elevada en el SBQ a los 9 meses (β 12.118, $p = 0.028$)
Goldstein BL 2008	Transversal trastorno bipolar Adolescentes: n = 441	Prevalencia de consumo de tabaco - Diarios - Alguna vez Efecto del tabaco en la clínica de trastorno bipolar (edad de inicio del TAB, intentos de suicidio, historia de abuso físico y sexual, comorbilidades psiquiátricas) Intensidad del consumo: Intenso > paquete/día Leve < paquete/día	Prevalencia de consumo de tabaco: 25% - Diario: 11% - Intensos: 45% - Leve: 55% - Alguna vez: 14% Fumadores vs. no fumadores: - Edad de inicio del trastorno bipolar = 11.8 ± 3.7 vs. 8.7 ± 9.4 años, $p < 0.001$ - Número de intentos de suicidio = 49% vs. 23%, $p < 0.001$ - Historia de abuso físico y sexual = 36% vs. 16%, $p < 0.001$ - Trastornos de conducta = 34% vs. 8%, $p < 0.001$ - Trastornos por abuso de sustancias = 43% vs. 1 %, $p < 0.001$ Fumadores intensos vs. leve: - Intentos de suicidio = 68% vs. 35%, $p = 0.03$ - Trastornos por abuso de sustancias = 62% vs. 27 %, $p = 0.02$ - Depresión severa en la admisión = 20.4 ± 8.2 vs. 14.0 ± 10.3 , $p = 0.03$

Trastorno bipolar: trastorno bipolar. TM: trastorno Mental. ESQ: esquizofrenia. Depresión >: Depresión mayor

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la relación entre el tabaquismo y trastorno bipolar son multifactoriales, complejos y engloban la esfera bio-psico-social. A nivel biológico, la dependencia tiene efectos en la neurotransmisión y el sistema de recompensa, y con los factores genéticos implicados. En relación con los factores sociales está la disponibilidad de la sustancia, su fácil acceso, costos, publicidad para el consumo. Entre los factores psicológicos están los reforzadores positivos y negativos del consumo.

Desde el decenio de 1950 se conoce el receptor específico para la nicotina en el sistema nervioso central, que

se denomina receptor colinérgico nicotínico (nAChR) con sus diversos subtipos. Se trata de un canal iónico que se activa por diversos ligandos específicos que provocan la apertura y la entrada de iones de calcio (Ca^{2+}) y sodio (Na^+). En el cerebro, la nicotina activa estos receptores y provoca la liberación de dopamina, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina, GABA, péptidos opioides endógenos y facilita la liberación de las hormonas de crecimiento (GH) y adrenocorticotrófica (ACTH).¹⁵ El nAChR modula las vías involucradas en la respuesta al estrés (estimula el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal, aumenta la liberación de corticoesteroides), ansiedad y

depresión,²⁶ por lo que la nicotina puede funcionar como ansiolítica o ansiógena dependiendo de la dosis, tiempo y vía de administración al actuar en el núcleo dorsal del rafe, septum lateral, hipocampo y sistema dopaminérgico mesolímbico. El consumo crónico de nicotina lleva a una neuroadaptación, con el consecuente aumento de la ansiedad, irritabilidad, depresión, fatiga y dificultades para la concentración si se detiene el consumo.²⁶⁻²⁸

La adicción a la nicotina está mediada, al igual que en todas las adicciones, por reforzadores positivos (efectos sobre el humor, relajación) y negativos (evitar la abstinencia, ansiedad). Cuando en la neurotransmisión la nicotina aumenta la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico, estimula su síntesis presináptica (incrementa la dopamina en los ganglios basales -núcleo accumbens-) y lleva a mecanismos de recompensa endógenos y modula el inicio de la conducta adictiva.¹⁵ Estudios de tipo funcional mediante resonancia magnética funcional han demostrado que la administración aguda de nicotina incrementa el flujo sanguíneo cerebral, la utilización de glucosa en las regiones cerebrales asociadas con la recompensa, emoción y motivación, y en áreas involucradas con las funciones motores y de coordinación, funciones neuroendocrinas, procesamiento visual y funciones vegetativas. Estos cambios en los fumadores crónicos son menores por la menor liberación de dopamina (aumento en el número de receptores, desensibilizados e inactivos) lo que explica la tolerancia.

La acción de la nicotina en los neurotransmisores tiene distintos efectos, entre ellos el perfil antidepresivo mediante los receptores nicotínicos presinápticos de las neuronas noradrenérgicas que media los efectos gratificantes en el sistema de recompensa mesolímbico y amigdalino. Además, mediante los cambios dopaminérgicos a nivel mesolímbico también podría aliviar los síntomas depresivos. De lo anterior puede inferirse que en pacientes deprimidos el consumo de nicotina podría contrarrestar el déficit de noradrenalina que se da en los episodios depresivos y la abstinencia postconsumo crónico incrementaría la vulnerabilidad a la depresión.¹⁵

Los estudios de investigación específicos que relacionen neurobiológicamente el trastorno bipolar con el consumo de tabaco, son escasos. Por el contrario, existen múltiples investigaciones en el campo del tabaquismo y la esquizofrenia y en relación con la depresión mayor y el tabaquismo que sugieren vías causales en

ambas direcciones^{24,29,30} y factores de riesgo comunes o correlacionados.³¹ Si embargo, se han identificado varios genes que podrían estar vinculados con el consumo de tabaco en pacientes bipolares, entre ellos: la catecol-O-metiltransferasa (COMT), el transportador de dopamina y el transportador de serotonina.³² En esta relación se han implicado varios sistemas de neurotransmisión, entre ellos destacan la dopamina, serotonina y norepinefrina.³³ También se han identificado múltiples genes asociados con la conducta de fumar, el vínculo más estrecho es con los genes de los receptores de dopamina.³⁴ Estudios recientes de neuroimagen han revelado diferencias estructurales volumétricas de los pacientes con trastorno bipolar fumadores en varias regiones cerebrales, entre ellas: el sistema límbico (relacionado con la impulsividad y la regulación afectiva³⁵ así como la recompensa disfuncional que lleva a la adicción),³⁶ y las regiones prefrontales, como la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventral y la corteza del cíngulo anterior.²⁴

Las diferencias funcionales encontradas mediante resonancia magnética funcional en estudios de pacientes con trastorno bipolar demuestran mayor activación cerebral en las vías córtico-límbicas responsables de la regulación emocional (corteza prefrontal, parte anterior del cíngulo, amígdala, el tálamo y el cuerpo estriado).^{37,38} Existen otros factores de riesgo socio-ambientales que podrían contribuir a las mayores tasas de comorbilidad entre el tabaquismo y el trastorno bipolar, como el abuso y otras formas de adversidad en la niñez relacionadas con mayor riesgo de trastornos psiquiátricos y fumar diariamente.³⁹ El consumo de alcohol y otras drogas ilícitas, ambas comorbilidades muy frecuentes en pacientes con trastorno bipolar, se han implicado en la propensión a fumar con regularidad y en la dependencia a la nicotina.^{40,41}

Características e intensidad del consumo

En el estudio "Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder" (STEPBD) se identificó que un tercio de los pacientes con trastorno bipolar eran fumadores diarios. Además, fumaban mayor cantidad de cigarrillos que los fumadores sin padecimiento mental.⁴²

En la bibliografía consultada (ver Cuadro) se encontró que al comparar pacientes con trastorno bipolar fumadores con respecto a la población general, el riesgo es elevado para consumo diario (RM= 7.3 (IC 95%: 4.3 -12.4), como

para el consumo ocasional $RM=4.0$ (IC 95%: 2.4 - 6.7). Al comparar a esta población con controles con enfermedad mental (esquizofrenia y depresión mayor) persiste el riesgo elevado de consumo diario $RM=5.0$ (IC 95%: 3.3 - 7.8) y el ocasional $RM=2.6$ (IC 95%: 1.7 - 4.4).⁹

En cuanto a la intensidad del consumo, se encontró una asociación significativa entre el trastorno bipolar y el tabaquismo intenso (más de un paquete al día) $RM=4.4$ (IC 95%: 1.7 - 11.9, $p=.0015$).⁴

Efectos de la nicotina en la población con trastorno bipolar

La morbilidad y la mortalidad

La principal causa de mortalidad en Estados Unidos y en el mundo es el consumo de cigarrillos, y es mayor en la población con enfermedad mental. El tabaquismo es uno de los factores que contribuye a las considerables diferencias en la esperanza de vida entre las personas con enfermedades mentales, como el trastorno bipolar y la población general.^{23,43} La población con trastorno bipolar tiene más probabilidades de padecer cáncer y varias enfermedades médicas crónicas, entre ellas enfermedad cardiovascular (las mujeres especialmente), síndrome metabólico,¹² enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión y enfermedades cerebro-vasculares.^{44,45} Todas estas enfermedades se agravan o son causadas por el consumo de cigarrillos y en esas condiciones el riesgo de muerte prematura se eleva.⁴⁶ Sin embargo, el tabaco no es el único responsable porque esta población tiende a tener con más frecuencia otros factores de riesgo, como sobrepeso y obesidad, falta de ejercicio físico, consumo elevado de alcohol, dietas no equilibradas y consumo excesivo de sal.

Evolución clínica del trastorno bipolar en coexistencia con el tabaquismo

En adultos con trastorno bipolar, fumar se ha asociado con un aumento de la gravedad del trastorno bipolar consistente en mayores síntomas psicóticos,⁴⁷ síntomas más graves de depresión, ciclo rápido y mayor gravedad de la enfermedad en general, más ideación y tentativas suicidas en el presente y a largo plazo, mayor impulsividad^{5,7,10,48,49} y mayor trastorno por uso de sustancias.⁴ La dependencia de nicotina es un fuerte predictor de abandono de tratamiento en pacientes dependientes de sustancias⁵⁰ y, en especial, en la población bipolar dual.⁵¹ Sin embargo, también hay

estudios que no han encontrado cambios en el curso de la enfermedad asociados con el consumo de tabaco.⁵²

Ostacher MJ y sus grupo (2009) encontraron que la edad de inicio de la enfermedad era menor en pacientes con trastorno bipolar fumadores (14.4 ± 4.6 años), que en los no fumadores (18.4 ± 9.4 años $p<0.05$).⁵³

Comorbilidad con trastorno por uso de sustancias (TUS)

Existen múltiples estudios (Cuadro 1) que han reportado la comorbilidad del trastorno por uso de sustancias en la población bipolar fumadora, entre ellos cabe destacar el de Willens y cols (2008) que reportaron que en la población con trastorno bipolar fumadora hay un incremento del riesgo para trastorno por consumo de sustancias: $OR=8.68$ (IC 95%: 3.02 - 25.0; $p<0.001$), abuso de alcohol: $OR=7.66$ (IC 95%: 2.20 - 26.7; $p=0.001$), abuso de drogas: $OR=18.5$ (IC 95%: 2.46 - 139.10; $p=0.005$) y dependencia a drogas: $OR=12.1$ (IC 95%: 1.54 - 95.50; $p=0.02$).⁵⁴ Ostacher y cols (2009) encontraron un mayor riesgo de uso de otras sustancias en trastorno bipolar fumadores (61.0%) vs. trastorno bipolar no fumadores (33.0 %, $p<0.05$).⁵³ y Heffner (2012) evidenció un incremento del riesgo para trastornos por consumo de cannabis y alcohol en pacientes bipolares fumadores.⁵²

En cuanto a la prevalencia, Ostacher y cols encontraron que las personas con trastorno bipolar fumadores tenían dos o tres veces más probabilidades de tener un trastorno por abuso o dependencia de alcohol y otras sustancias en comparación con aquellos trastorno bipolar no fumadores [dependencia al alcohol= 46.7% vs. 20.6%, $OR=3.38$ (IC 95%: 2.15-5.29; $p<0.001$), el abuso de alcohol = 40.0% vs. 20.6%, $OR=2.57$ (IC 95%: 1.63-4.05; $p<0.001$), la dependencia a sustancias = 33.3% vs. 12.7%, $OR=3.45$ (IC 95%: 2.07-5.76; $p<0.001$) y el abuso de sustancias = 24.0% vs. 14.8 %, $OR=1.82$ (IC 95%: 1.09-3.06; $p=0.023$).]¹⁰

Goldstein y cols (2008) reportaron un aumento en la prevalencia para trastornos por abuso de sustancias= 43% vs. 1%, $p<0.001$ para pacientes trastorno bipolar fumadores con respecto a los no fumadores y para aquellos fumadores intensos la prevalencia era mayor al compararlo con los fumadores leves (Trastornos por abuso de sustancias = 62% vs. 27 %, $p=0.02$).⁵ Por otro lado Heffner y cols reportaron que en los pacientes trastorno bipolar fumadores con respecto a los no fumadores la prevalencia del consumo de alcohol y marihuana fue mayor (67.2%

vs. 25.4%) y (55.7% vs. 18.1%), respectivamente.²² En este mismo estudio se encontró que la edad de inicio del consumo de alcohol y marihuana fue mucho más temprana en la población trastorno bipolar fumadora (15.6 ± 12.8 vs. 17.9 ± 5.7 años) y (14.7 ± 2.7 vs. 18.0 ± 4.8 años) $p < 0.05$ respectivamente.²² Además reportaron que el uso reciente de marihuana y alcohol fue de dos a tres veces más frecuente entre los fumadores de trastorno bipolar en comparación con los no fumadores, el 53% de los participantes que fumaban cigarrillos cumplieron con los criterios de por vida para un trastorno por consumo de cannabis (frente al 12% de los no fumadores), y más de un tercio (34%) cumplían criterios para un trastorno por consumo de alcohol (frente al 15% de los no fumadores).²²

La comorbilidad con el uso de alcohol y otras sustancias es de gran importancia para el hábito tabáquico en los pacientes con trastorno bipolar, ya que estudios con fumadores sin trastornos mentales han demostrado que el alcohol y el consumo de cannabis interfiere con el abandono del hábito de fumar y en algunos se sugiere que el uso de alcohol provoca deseo de fumar cigarrillos y se ha asociado a las recaídas.⁵⁵

Tabaquismo e interacción medicamentosa

El humo del tabaco (hidrocarburos aromáticos policíclicos) lleva a un aumento del metabolismo de algunos medicamentos por su acción en el sistema del citocromo P450 al inducir la enzima CYP1A2.⁵⁶ Esta enzima metaboliza varios antipsicóticos y antidepresivos, entre ellos la olanzapina,⁵⁷ clozapina,⁵⁸ haloperidol,⁵⁶ y la fluvoxamina. Lo cual es de gran importancia en la población trastorno bipolar fumadora que pueden llegar a requerir hasta un 50% de aumento en la dosis de estos medicamentos⁵⁹ o podrían tener mejores resultados con fármacos que no se metabolizan a ese nivel. Por ejemplo, un estudio reciente encontró que los fumadores tenían peores resultados en el tratamiento que los no fumadores con el uso de olanzapina o haloperidol, pero no con el uso de ácido valproico.²⁰

Además la nicotina puede disminuir la eficacia ansiolítica de las benzodiazepinas y la capacidad de los bloqueadores beta para reducir la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.⁵⁶ Por lo tanto, los médicos deben estar atentos en el seguimiento de los efectos y ajustar los niveles de medicación según sea necesario cuando los pacientes están fumando o tratando de dejar de fumar.²⁴

Suicidio

El uso de tabaco en pacientes con trastorno bipolar, al igual que en otros trastornos mentales como la esquizofrenia, se ha asociado con una mayor tasa de tentativas de suicidio.⁶⁰

Goldstein (2008) en 441 pacientes adolescentes con trastorno bipolar encontró que el número de intentos de suicidio se doblaba en el grupo de fumadores con respecto a los no fumadores (49% vs. 23%, $p < 0.001$) incluyendo aquellos que fumaban de forma intensa (> 1 paquete/día) con respecto a los fumadores leves (68% vs. 35%, $p = 0.03$).⁵

Ostacher y cols (2009) encontraron que en el seguimiento a los 9 meses el número de intentos de suicidio fue de 16.1% para aquellos fumadores vs. 3.5% en los no fumadores, OR = 5.25 (IC 95%: 1.2 - 23.5, $p = 0.031$); en este estudio fumar fue el único predictor de puntuación elevada en el Cuestionario de Comportamientos Suicidas (SBQ) a los 9 meses.⁵³

Cognición

Además de sus efectos sobre el estado de ánimo, la nicotina también se ha asociado a un mejoramiento en la capacidad cognitiva, incluyendo la atención. De hecho, se ha postulado que los pacientes con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se automedican dada la alta prevalencia de tabaquismo entre las personas con TDAH, buscando esa mejora en la atención.^{53,61} Este fenómeno es de relevancia clínica para los pacientes con trastorno bipolar considerando las altas tasas de comorbilidad con TDAH que presenta la población con trastorno bipolar.⁶² Además se reconoce desde hace varios años que los pacientes con trastorno bipolar cursan con déficits cognitivos durante y entre los episodios⁶³ por lo que la mejora cognitiva asociada con el consumo de nicotina (efectos que podrían deberse a una estimulación cortical sin alteraciones de la actividad subcortical)⁶⁴ apoyaría la hipótesis del consumo tabáquico como automedicación. Sin embargo en el único estudio encontrado que evalúa la función cognitiva en pacientes con trastorno bipolar (Law y cols, 2009) (Cuadro 1), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con trastorno bipolar fumadores y no fumadores en cuanto al rendimiento neurocognitivo.⁶⁵ Estos resultados sugieren que las expectativas respecto a los beneficios cognitivos pueden ser más influyentes en la motivación de las personas con trastorno bipolar a fumar que los efectos reales del consumo de tabaco en el rendimiento cognitivo.²⁴

Cesación

Datos de varios estudios también indican que los individuos con trastorno bipolar tienen más probabilidades que los individuos de la población general de ser dependientes de la nicotina,^{22,66} lo que puede hacer más difícil dejar de fumar. La evidencia de estudios epidemiológicos sugieren que las tasas de abandono de los fumadores con trastorno bipolar pueden ser inferiores a los fumadores sin trastorno bipolar,³ como lo muestra el estudio de Díaz (2009) que reportó menor probabilidad de cesación en trastorno bipolar vs. controles sanos (OR= 0.15, IC 95%: 0.06-0.36).⁹ Se estima que las tasas de abandono en el curso de la vida para personas con trastorno bipolar es de 8-16%, en comparación con 33-43% de la población general,^{3,9} aunque no se encontraron datos de las diferencias en la probabilidad de lograr dejar de fumar en cualquier momento.

La escasez actual de investigación ha llevado a la generalización incierta de los hallazgos en fumadores con otras enfermedades mentales (esquizofrenia y depresión mayor) pero debemos considerar las mismas de manera provisional hasta que se disponga de más estudios.²⁴

El cese del hábito tabáquico es más difícil de lograr en pacientes con enfermedad mental que en la población general^{67, 68} y, más aún, en los fumadores intensos (más de 20 cigarrillos al día), y en los que tienen comorbilidad con consumo de alcohol.⁶⁹

TRATAMIENTO

Hay escasa investigación específica en cuanto al tratamiento para dejar de fumar en pacientes con trastorno bipolar porque no se cuenta con ensayos clínicos específicos para esta población. Las guías actuales de tratamiento sugieren que todos los fumadores que deseen dejar de fumar deben recibir tratamiento combinado de farmacoterapia⁷⁰ y psicoterapia.

El mito de que los pacientes con enfermedad mental no tienen interés ni pueden dejar de fumar debe quedar atrás y es necesario ofrecerles el cese del hábito de fumar, pues las evidencias indican que el interés por dejar de fumar es similar al de la población general y es independiente del diagnóstico, la gravedad de sus síntomas o la coexistencia de consumo de otras sustancias.⁷¹ Aunque la población con trastorno bipolar tiene una tasa de cese ligeramente inferior (16.6%) a la de la población general, una significativa parte de ellos consiguen dejarlo.⁷²

En una revisión realizada por Banham y su grupo (2010) se señala que:

- 1) El tratamiento de la dependencia del tabaco es efectivo en pacientes con enfermedades mentales graves;
- 2) Los tratamientos funcionan en la población general así como en las personas con enfermedades mentales graves y parecen ser de eficacia similar;
- 3) El tratamiento de la dependencia del tabaco en pacientes en condiciones psiquiátricas estabilizadas no empeora el estado mental.⁷³

Una revisión más reciente de Mackowick y cols, concluye que toda la evidencia indica que, con ligeras adaptaciones, los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos pueden ser usados de manera efectiva y segura en los pacientes con trastornos mentales.⁷⁴

Existen actualmente varios tratamientos farmacológicos de primera línea para dejar de fumar aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Estos son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), el bupropión de liberación sostenida, y la vareniclina. Como habíamos señalado anteriormente no existen estudios en la población trastorno bipolar, por lo que su uso puede conllevar riesgos y/o beneficios desconocidos más allá de los reportados en los ensayos clínicos, en otras poblaciones.

La TSN está disponible en una variedad de formulaciones con eficacia similar⁷⁰ (goma de mascar, parche, comprimidos de nicotina para chupar, tabletas sublinguales y en algunos países el spray nasal y el inhalador bucal) y está indicada en fumadores que superen los 10 cigarrillos/días. Además se ha observado que la combinación de formulaciones, en las que se añade una formulación de acción corta (chicles o aerosol nasal) a una formulación de acción más prolongada (parche), al disminuir el craving mejora la eficacia al compararla con una sola formulación en ensayos clínicos controlados entre los fumadores sin trastornos mentales.⁷⁰

El bupropión, es un antidepresivo inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina y antagonista no competitivo de los receptores de acetilcolina nicotínicos. Éste fármaco está indicado en monoterapia o puede utilizarse en combinación con TSN y es efectivo en la reducción y abandono del consumo de tabaco⁷⁵ dada su capacidad de reducir la urgencia por fumar, el deseo de consumo y el síndrome de abstinencia.⁷⁶ Se ha observado que su uso en combinación con TSN es más eficaz que el bupropión solo.⁷⁷ El bupropión así como los chicles de

nicotina pueden retrasar el aumento de peso, reduciendo uno de los obstáculos para dejar de fumar, sobre todo en las mujeres.⁴⁶

El uso de bupropión en los fumadores con trastorno bipolar amerita ciertas consideraciones, entre ellas su potencial de interacción con otros medicamentos (la carbamacepina induce el metabolismo del bupropión y disminuye los niveles plasmáticos) y el riesgo de efectos secundarios neuropsiquiátricos (agitación, convulsiones y suicidio) por lo que los pacientes deben ser monitorizados y utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos psicotrópicos que aumentan el riesgo de convulsiones, incluyendo algunos antipsicóticos.⁷⁸

En pacientes con trastorno bipolar se ha utilizado en fases depresivas por tener menor riesgo de producir virajes a manía en comparación con otros antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, venlafaxina) y tener un riesgo similar al de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (aproximadamente 6.1% en tratamiento agudo y 12.5% en tratamiento de mantenimiento de un año).^{79,80} No hay pruebas concluyentes de que el bupropión induzca manía cuando se usa como un agente para dejar de fumar en pacientes con trastorno bipolar estables y en tratamiento.

La vareniclina es un agonista-antagonista parcial del receptor colinérgico nicotínico $\alpha 4\beta 2$. La estimulación y activación de estos receptores lleva a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, responsable de la sensación de placer asociado al consumo. La vareniclina al ser agonista parcial, estimula el receptor reduciendo el craving y la abstinencia, y como antagonista bloquea el receptor disminuyendo la recompensa asociada al consumo. La evidencia hasta la fecha sugiere que la vareniclina se encuentra entre los más eficaces de los medicamentos para dejar de fumar disponibles.^{27,81,82} Cabe destacar que en el 2008 la FDA lanzó una advertencia por informes de posible exacerbación de síntomas psiquiátricos (cambios de humor, depresión, ansiedad, ideación suicida, activación de la sintomatología psicótica o maníaca, trastornos del sueño)^{81,36} asociados al uso de vareniclina, pero los mismos no se han confirmado en estudios posteriores.⁸³ Por lo que al igual que con el bupropión, los fumadores con trastorno bipolar que están usando vareniclina deben tener seguimiento y ser valorados exhaustivamente, para detectar cualquier cambio en el estado de ánimo y la conducta durante el tratamiento. Por otra parte los estudios

realizados en pacientes con esquizofrenia no documentaron alteraciones en relación a su tratamiento y se reportó reducciones importantes en el consumo de tabaco.⁷⁷

La duración del tratamiento farmacológico para la cesación varía entre 8 a 12 semanas, pero puede mantenerse por hasta 1 año ya que ha demostrado evitar recaídas.

No existen estudios que aclaren el momento óptimo para iniciar el tratamiento para dejar de fumar por lo que el clínico deberá determinar el mejor momento para intervenir. Sin embargo en múltiples revisiones se concluye que en los períodos de estabilidad o eutimia serían los ideales para fomentar la cesación del tabaco.⁴⁴

El metanálisis acerca de la eficacia de los fármacos en la cesación tabáquica basado en los resultados de los diversos metanálisis realizados por la Guía Americana y la Cochrane sobre la eficacia de estas moléculas en población general, muestra como salvo los chicles de nicotina, las demás opciones terapéuticas prácticamente duplican las tasas de abstinencia y la vareniclina puntúa un poco más alta, un 30-40% más. Probablemente estos resultados puedan ser extensibles a la población con trastornos mentales.

Respecto a la seguridad los estudios observacionales no han confirmado los informes de casos de cambios de conducta asociados a vareniclina y bupropión; los beneficios de estos fármacos superan los potenciales riesgos.⁸⁴

Psicoterapias

La evidencia demuestra que la mayor eficacia en estos pacientes se obtiene cuando se combinan estrategias farmacológicas con estrategias psicoterapéuticas.²⁷ Entre las intervenciones no farmacológicas que ayudan a aumentar las tasas de abstinencia en esta población —además de establecer un buen vínculo terapéutico y realizar bien la historia clínica, con un adecuado análisis de los antecedentes y consecuentes de la conducta— se encuentran diversas terapias cognitivo-conductuales, motivacionales y de prevención de recaídas que pueden ser de manera individual o grupal.

Existen diferentes abordajes psicoterapéuticos para el abandono del consumo de tabaco para la población general, pero no se cuentan con datos concluyentes de programas dirigidos para pacientes con trastorno bipolar fumadores. Algunos estudios han modificado los programas para tratar a fumadores con enfermedad mental (Esquizofrenia, depresión, trastornos por uso de sustancias)⁸⁵ haciendo más énfasis en la psicoeducación, reducción de ansiedad,

refuerzos positivos y de orientación cognitiva-conductual.⁸⁶⁻⁸⁹ En estos se han reportado cifras de abstinencia de 42% y se mantienen sin recaer un 12% a los 6 meses. Además se ha reportado en otras poblaciones con enfermedad mental (esquizofrenia) que el consejo por parte del médico tratante y la motivación para abandonar el consumo son eficaces para iniciar el cambio. Un consejo mínimamente estructurado puede lograr un 5-10 % de las abstinencias al año en la población con enfermedad mental,^{88,89} lo cual es importante desde el punto de vista costo-efectivo. En general, a mayor cantidad y tiempo de las intervenciones, mayores tasas de éxito para dejar de fumar.²⁷ Aunque algunos individuos con trastorno bipolar se pueden beneficiar de consejo breve y apoyo, también deben ser alentados a considerar opciones para intervenciones conductuales más intensivas, sobre todo si los primeros intentos de dejar de fumar sin apoyo intensivo no han tenido éxito.

En el metanálisis de la Guía Americana realizados en población general se reportó que la eficacia del tratamiento es tiempo-dependiente hasta cierto punto (mayor eficacia cuanto más minutos y más sesiones de tratamiento se hagan),⁸⁴ y que las intervenciones realizadas por dos profesionales de distinta formación académica son más eficaces que las realizadas por un solo profesional, sea de la formación que sea. En cuanto a cuáles técnicas cuentan con mayor eficacia comprobada, en la revisión de Cochrane Collaboration concluyen que la terapia conductual en grupo tiene mayor eficacia en los estudios revisados (RM= 2.17), seguida por la terapia aversiva (RM= 1.98) y el consejo/terapia conductual individual (RM= 1.56).

CONCLUSIONES

En la población con trastorno afectivo bipolar existen altas tasas de prevalencia de consumo de tabaco, lo que implica consecuencias pronósticas importantes. El consumo es más intenso, aumenta el riesgo suicida, se asocia con comorbilidad elevada por el consumo de otras sustancias, mayor morbilidad y mortalidad por causas somáticas y mayor dificultad para el cese del hábito.

Para la población general existe una serie de tratamientos efectivos para dejar de fumar y los pacientes con trastorno bipolar pueden beneficiarse de ellos. Hasta ahora, no hay evidencia de que los fumadores con trastornos mentales podrían beneficiarse más con programas específicos de tratamiento.

El tratamiento farmacológico, en combinación con la terapia cognitivo-conductual y la mayor consejería son las que tienen mayor evidencia de efectividad. El consejo breve para dejar de fumar es efectivo y debe proporcionarse a todos los fumadores.

El intervenir en el consumo de tabaco en los pacientes con trastorno bipolar y, en general, en otras patologías psiquiátricas y somáticas, es una de las labores más importantes que puede realizar el clínico en beneficio de la supervivencia de los pacientes, porque la ganancia es enorme en cuanto al costo-eficacia de la intervención y los beneficios en la prevención de la morbilidad y mortalidad y la discapacidad en estos pacientes.

Se requieren más estudios que aclaren cuál es el momento más indicado para iniciar el programa de cese y cuál es la costo-efectividad de los enfoques psicofarmacológicos y terapéuticos en la población con trastorno bipolar.

REFERENCIAS

1. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM et al. Screening for bipolar disorder in the community J Clin Psychiatry 2003; 64:53-59.
2. Lising-Enriquez K, George TP. Treatment of comorbid tobacco use in people with serious mental illness. J Psychiatry Neurosci 2009;34:E1-E2.
3. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. JAMA 2000; 284:2606-2610.
4. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1998;59:225-228.
5. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, et al. Significance of cigarette smoking among youths with bipolar disorder. Am J Addict 2008;17:364-371.
6. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, et al. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. Psychol Addict Behav 2003;17:259-265.
7. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DE, et al. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:321-328.
8. García-Portilla MP, Sáiz PA, Benabarre A, et al. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2010; 121:437-445.
9. Diaz FJ, James D, Botts S, et al. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. Bipolar Disord 2009;11:154-165.
10. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, et al. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2006;67:1907-1911.
11. Oquendo MA, Bongiovi-García ME, Galfalvy HC et al. Aggression and substance abuse in bipolar disorder. Bipolar Disord 2006; 8:496-502.

12. Vieta E, Martínez A. Abordaje actual de la manía aguda. Primera edición. España: Grupo Saned; 2011.
13. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv*. 2006; 57:1140-1144.
14. Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in non-smokers with schizophrenia and non psychiatric controls. *Neuropsychopharmacol*. 2008; 33:480-490.
15. Gurrea A, Pinett MC. Tabaco y patología afectiva. *Adicciones* 2004; 16:155 – 175.
16. Betnowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009; 49, 57-71.
17. Itkin O, Nemets B, Eianat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:269-72
18. Del Bello MP, Hanseman D, Adler CM et al. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first Hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 582–590.
19. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1447-1454.
20. Berk M, Ng F, Wang WV et al. Going up in smoke: Tobacco smoking is associated with worse treatment outcomes in mania. *J Affect Disord*. 2008; 110: 126-134.
21. McClave AK, McKnight-Eilly LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. 2010; 100: 2464-2472.
22. Heffner JL, Del Bello MP, Fleck DE et al. Cigarette smoking among individuals with bipolar disorder: association with ages-at-onset of alcohol and marijuana use. *Bipolar Disord*. 2008; 10: 838–845.
23. Kilbourne AM, Morden NE, Austin K et al. Excess heart disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31: 555–563.
24. Heffner JL, Strawn JR, Del Bello MP et al. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2011; 13: 439-453.
25. Willens TE, Biederman J, Milberger S et al. Is bipolar disorder a risk for cigarette smoking in ADHD youth? *Am J Addict*. 2000; 9 (3): 187-195
26. Picciotto M, Brunzell D, Caldarone B. Effect of nicotine and nicotine receptors on anxiety and depression. *Neuro Report*. 2002; 13(9): 1097-1106.
27. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1992;149: 464-469.
28. Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacol*. 1998; 18: 135-174.
29. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 440–446.
30. McKenzie M, Olsson CA, Jorm AF et al. Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with daily smoking and nicotine dependence in young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Addiction* 2010; 105: 1652–1659.
31. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR et al. Major depression and stages of smoking: a longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:161–166.
32. McEachin RC, Saccone NL, Saccone SF et al. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Med Genet* 2010; 11: 14.
33. Strawn JR, Ekhtor NN, Anthenelli RM et al. Intra- and inter-individual relationships between central and peripheral serotonergic activity in humans: a serial cerebrospinal fluid sampling study. *Life Sci*, 2002; 71: 1219–1225.
34. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi E. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eu J Pharmacol*. 2000; 410:215-26.
35. Cerullo MA, Adler CM, Del bello MP, Strakowski SM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009; 21: 314–322.
36. Gamberino WC, Gold MS. Neurobiology of tobacco smoking and other addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1999 Jun; 22: 301–312
37. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME et al. Differences between smokers and non smokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry*. 2004; 55:77–84.
38. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES et al. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. *Neuroreport* 2005; 16: 541–544.
39. Saccone KA, George TP, Head CA et al. Adverse childhood experiences, smoking and mental illness in adulthood: a preliminary study. *Ann Clin Psychiatry*. 2007; 19: 89–97.
40. Jackson KM, Sher KJ, Cooper ML, Wood PK. Adolescent alcohol and tobacco use: onset, persistence, and trajectories of use across two samples. *Addiction* 2002; 97:517–531.
41. Patton GC, Coffey C, Carlin JB et al. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005; 100: 1518–1525.
42. López-Ortiz C, Roncero C, Miquel L, Casas M. Smoking in affective psychosis: Review about nicotine use in bipolar and schizoaffective disorders. *Adicciones*. 2011; 23(1):65-75.
43. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* [serial online] 2006 Apr. Available from: URL: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0180.htm.
44. Anthenelli RM. Treating patients with bipolar disorder and COPD or asthma. *Suppl to Curr Psych* 2005; 4:34–42.
45. Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med* 2006; 68: 684–691.
46. Heffner JL, Winders-Barrett S, Anthenelli RM. Obesity and smoking. In: McElroy SL, Allison DB, Bray GA eds. *Obesity and Mental Disorder*. New York: Taylor & Francis, 2006: 123–144.
47. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174:173-178.

48. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA et al. Sustained release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-433.
49. Covey L, Glassman A, Stetner F et al. A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10): 1731-1737.
50. Graff FS, Griffin ML, Weiss RD. Predictors of dropout from group therapy among patients with bipolar and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 272-275.
51. Grant BF, Hasin DS, Chou SP et al. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1107-1115.
52. Heffner JL, Del Bello MP, Anthenelli RM et al. Cigarette smoking and its relationship to mood disorder symptoms and co-occurring alcohol and cannabis use disorders following first hospitalization for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14 (1): 99-108.
53. Ostacher MJ, Lebeau RT, Perlis RH et al. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 766-771.
54. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychol*. 2009; 23: 551-562.
55. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ et al. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 95: 188-198.
56. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36: 425-438.
57. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 157-165.
58. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 70-78.
59. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L et al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 1049-1053.
60. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S et al. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res*. 2003; 60: 47-55.
61. Gehricke J-G, Loughlin SE, Whalen CK et al. Smoking to self-medicate attentional and emotional dysfunctions. *Nicotine Tobacco Res*. 2007; 9: S523-S536.
62. Lerman C, Audrain J, Tercyak K et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and smoking patterns among participants in a smoking cessation program. *Nicotine Tobacco Res* 2001; 3: 353-359.
63. Singh MK, Del Bello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord*. 2006; 8:710-720.
64. Williams JM, Gandhi KK, Benowitz NL. Carbamazepine but not valproate induces CYP2A6 activity in smokers with mental illness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19: 2582-2589.
65. Law CW, Soczynska JK, Woldeyohannes HO et al. Relation between cigarette smoking and cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009 Mar; 92(1):12-16.
66. Leeman RF, McKee SA, Toll BA et al. Risk factors for treatment failure in smokers: relationship to alcohol use and to lifetime history of an alcohol use disorder. *Nicotine Tobacco Res*. 2008; 10: 1793-1809.
67. Grant 2005 Grant BF, Stinson FS et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 1205-1215.
68. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 54: 670-679.
69. Williams JM, Gandhi KK, Steinberg ML et al. Higher nicotine and carbon monoxide levels in menthol cigarette smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tobacco Res*. 2007; 9: 873-881.
70. Gershon Grand RB, Hwang S, Han J et al. Short-term naturalistic treatment outcomes in cigarette smokers with substance abuse and/or mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 892-898.
71. Fiore MC, Jaén CR, Baker trastorno bipolar et al. Clinical Practice Guideline. Treating Tobacco use Dependence: 2008 update. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services; 2008.
72. Carreras JM, Dóniga IF, Quesada M, Sánchez B. Design and early results of proactive telephone-based smoking cessation treatment compared with face-to-face group sessions. *Medicina Clínica*. 2007; 128: 247-250.
73. Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illness and substance abuse problems *Annu. Rev. Public Health* 2010; 31:16.1-16.18.
74. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction*. 2010 105: 1176-1189.
75. Sáiz Martínez PA, García-Portilla González MP, Martínez Larrondo S et al. Tratamiento farmacológico. *Psicofármacos. Adicciones* 2004; 16 (Supl. 2: 275-285)
76. Mackowiak KM, Lynch MJ, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14: 478-485.
77. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 457-466.
78. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2148-2155.
79. Anthenelli RM, Hill KK, Ekhtor NN et al. A preliminary evaluation of cigarette smoking effects on cerebrospinal fluid 5- hydroxyindolacetic acid concentrations. 7th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Seattle, W.A.; 2001.
80. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 232-239.

81. Dervaux A, Laqueille X. Antidepressant treatment and smoking cessation in bipolar disorder. *JAMA* 2009; 301: 2093.
82. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47–55.
83. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *Br Med J*. 2009; 339: 3805-3808.
84. Olano E, Minué C, Ayesta FJ. Tratamiento farmacológico de la dependencia de la nicotina: revisión de la evidencia científica y recomendaciones de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo sobre su elección e individualización. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136 :79-83.
85. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *JAMA* 2012; 308(15):1573-1580.
86. Brown RA, Kahler CW, Niaura R et al. Cognitive behavioral treatment for depression in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol*. 2001; 69: 471–480.
87. Roncero C, López-Ortiz C, Barral C et al. Tratamiento concomitante de litio y metadona en un paciente bipolar: a propósito de un caso. *Adicciones* 2009; 21: 131-142.
88. Chengappa K, Gershon L, Kupfer D. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*. 2000; 2: 191-195.
89. Torrecillas García M, Barrueco M, Maderuelo JA et al. El abordaje del tabaquismo en atención primaria y especializada, una oportunidad real y una necesidad de salud pública. *Atención Primaria* 2002; 30: 197-206.