

Uso y abuso de la nicotina en población con psicosis: urge la búsqueda de intervenciones óptimas para la deshabituación

Nicotine use and abuse in the psychosis population: the search for optimal interventions for nicotine withdrawal is urgent

Marien Gadea^{1,2}, Susela Roselló¹, Olga Sparano¹; Julio Sanjuán²

1. Departamento de Psicobiología, Universitat de València. España

2. CIBERSAM (Biomedical Research Network Center: Mental Health). España

ORCID Marien Gadea <https://orcid.org/0000-0002-7553-6876>

ORCID Susela Roselló <https://orcid.org/0009-0008-6342-5408>

ORCID Olga Sparano <https://orcid.org/0000-0001-5375-7021>

ORCID Julio Sanjuán <https://orcid.org/0000-0003-3174-7927>

Recibido: 19/05/2025 · Aceptado: 16/06/2025

Cómo citar este artículo/citation: Gadea, M., Roselló, S., Sparano, O. y Sanjuán, J. (2025). Uso y abuso de la nicotina en población con psicosis: urge la búsqueda de intervenciones óptimas para la deshabituación. *Revista Española de Drogodependencias*, 50(2), 103-118. <https://doi.org/10.54108/10114>

Resumen

Las personas con trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, muestran una alta prevalencia de tabaquismo (60%, comparado con el 20% en población general) y dependencia severa. Una hipótesis común es que fuman para automedicarse, aunque otra más actual apunta a una vulnerabilidad genética compartida entre la psicosis y el tabaquismo, que implica la desregulación del receptor nicotínico nAChR. Aunque no se comprende completamente, parece que la nicotina puede ayudar a mejorar algunos síntomas negativos de la esquizofrenia, como la falta de motivación. También se han encontrado mejoras temporales y a corto plazo de la nicotina sobre varias funciones cognitivas, lo que podría explicar su uso extendido entre personas con psicosis. Sin embargo, el tabaquismo aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad en pacientes con psicosis. Por otra parte, fumar puede acelerar el metabolismo de ciertos antipsicóticos, lo que podría requerir ajustes en la dosificación para mantener la eficacia terapéutica. Por todo ello, es crucial el desarrollo de intervenciones específicas y adaptadas para ayudar a esta población a reducir y eventualmente cesar el uso del tabaco. Se revisa la evidencia sobre la eficacia de las intervenciones, tanto farmacológicas (bupropión, vareniclina) como no farmacológicas, incluyendo las más actuales como las técnicas de neuromodulación, para la deshabituación del tabaco en esta población. Se concluye que la cesación del tabaco en personas con psicosis puede ser más efectiva cuando se brinda apoyo personalizado y multidisciplinario, que incluya a psiquiatras, psicólogos, y otros profesionales de la salud mental.

Palabras clave

Psicosis, tabaquismo, nAChR, CHRNA2, tDCS, rTMS.

— Correspondencia: —

Marien Gadea

Email: marien.gadea@uv.es



Abstract

People with psychotic disorders, such as schizophrenia, show a high prevalence of smoking (60%, compared to 20% in the general population) and severe dependence. A common hypothesis is that they smoke to self-medicate, although a more current hypothesis points to a shared genetic vulnerability between psychosis and smoking, involving dysregulation of the nicotinic receptor nAChR. Although not fully understood, it appears that nicotine may help ameliorate some negative symptoms of schizophrenia, such as lack of motivation. Temporary and short-term improvements of nicotine on several cognitive functions have also been found, which could explain its widespread use among people with psychosis. However, smoking significantly increases morbidity and mortality in patients with psychosis. Moreover, smoking can accelerate the metabolism of certain antipsychotics, which may require dosage adjustments to maintain therapeutic efficacy. Therefore, the development of specific and tailored interventions to help this population reduce and eventually cease tobacco use is crucial. We review the evidence on the efficacy of both pharmacological (bupropion, varenicline) and non-pharmacological interventions, including the most current ones such as neuromodulation techniques, for tobacco cessation in this population. It is concluded that tobacco cessation in people with psychosis may be more effective when personalized and multidisciplinary support is provided, including psychiatrists, psychologists, and other mental health professionals.

Keywords

Psychosis, smoking, nAChR, CHRNA2, tDCS, rTMS.

I. PSICOSIS Y NICOTINA, UNA RELACIÓN ESTRECHA Y CONTROVERTIDA

La psicosis surge de las dificultades para establecer qué es real y qué no, y se caracteriza por trastornos del pensamiento y del habla, alucinaciones y delirios: son los llamados síntomas o experiencias psicóticas positivas. Un trastorno psicótico se constituye con síntomas psicóticos más persistentes y generalizados, generalmente junto con otros déficits, siendo la esquizofrenia uno de los trastornos psicóticos más graves (Quigley y MacCabe, 2019). Por su parte, la nicotina es un alcaloide que se encuentra principalmente en la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*) con una elevada concentración en sus hojas (5 % del peso de la planta y entre el 0,6 % y el 30 % del peso del tabaco seco) y que es objeto de

uso (y abuso) como sustancia psicotrópica desde que se originó dicha costumbre en el tiempo de los Mayas en la región del Yucatán en México (National cancer Institute, 1998). El método más común de administración de nicotina en humanos es mediante la inhalación del humo del cigarrillo (tabaco seco) por combustión. Tras la inhalación, la nicotina se absorbe rápidamente en la circulación sistémica, a través de la cual actúa en diversos sistemas fisiológicos. El consumo de nicotina -habitualmente por la vía inhalada: el “fumar tabaco”- es más frecuente en pacientes con trastornos psiquiátricos, especialmente en aquellos diagnosticados de esquizofrenia (Kannia y Kumar, 2023). De hecho, la literatura clásica ya señala de manera repetida que la proporción de personas con esquizofrenia que fuman es muy alta en comparación con la población general (Glassman, 1993; de Leon



et al., 1995; de Leon et al., 2002a). Asimismo, la tasa de tabaquismo en la esquizofrenia también es algo mayor en comparación con la observada en otros trastornos psiquiátricos, como los trastornos del estado de ánimo y el trastorno bipolar (Diwan et al., 1998; de Leon et al., 2002b). Dato interesante: en el trastorno bipolar, la prevalencia y la gravedad del tabaquismo se asocian con la gravedad de la sintomatología psicótica (Corvin et al., 2001). La estimación más consistente de la prevalencia del tabaquismo en la esquizofrenia a nivel internacional está en torno a una tasa del 50-65% (Dickerson et al., 2018). En España, la tasa de uso de tabaco en los pacientes con esquizofrenia alcanzó el 54,4% en 2010 (Bobes et al., 2010). Esto a pesar de la reducción significativa del tabaquismo en la población general a lo largo de los últimos 30 años: por ejemplo, en España, la prevalencia se redujo de un 38,4% en 1987 a un 22,1% en 2020 (Rey-Brandariz et al., 2024). Además, por lo general estos pacientes tienden a ser fumadores empedernidos; es decir, tienden a fumar una mayor cantidad de cigarrillos al día: se estima que más de la mitad de las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos fuman 25 o más cigarrillos al día (Uçok et al., 2004). Por otro lado, la prevalencia del tabaquismo es también muy alta en las cohortes de primer episodio psicótico (PEP), donde puede llegar hasta un 78%, y observándose una alta dependencia en el 49% de estos pacientes PEP fumadores, lo cual refleja características como la tolerancia y la abstinencia, así como la alta vulnerabilidad a las consecuencias adversas del tabaquismo para la salud física (Lally et al., 2019). En un estudio reciente se observó que, en los pacientes PEP, la prevalencia del *vapeo* de nicotina también es más alta que en controles: los cigarrillos y vaporizadores electrónicos de administración

de nicotina son dispositivos que se utilizan para inhalar un aerosol que contiene nicotina, saborizantes y otras sustancias químicas, y cuyo uso está aumentando especialmente entre los jóvenes, lo que resulta particularmente interesante para estudiar los efectos de la nicotina aislados de los demás componentes del tabaco, y además estudiar sus efectos en el cerebro adolescente, que resulta crucial en el tema que nos ocupa (Bennet et al., 2024). En otro estudio reciente y en una línea similar, se informó que el *Odds Ratio* (riesgo de ocurrencia) para el tabaquismo es mayor para las personas con alto riesgo de psicosis (clinical high risk for psychosis, CHR-P) en comparación con controles sin riesgo (de Micheli et al., 2023). Aunque estos últimos datos no demuestran por sí mismos ninguna asociación causal, sí corroboran la acumulación de estilos de vida poco saludables en este grupo vulnerable a edades tempranas. Al respecto del posible papel etiológico del tabaco en la psicosis, es de señalar la revisión metaanalítica de Gurillo et al., (2015), que concluyó que el consumo diario de tabaco se asocia con un mayor riesgo de psicosis y una edad más temprana de aparición de enfermedades psicóticas. Según estos autores, y como más adelante seguiremos viendo, la posibilidad de una relación *causal* entre el consumo de tabaco y la psicosis merece un examen más detenido. Además, la observación de un mayor grado de tabaquismo en psicosis se mantiene cuando se controlan posibles factores de confusión, como el estado civil y socioeconómico, consumo de alcohol, uso de antipsicóticos o la institucionalización (de León & Díaz, 2005). Según la revisión sistemática integradora de Marques de Oliveira y Ferreira Furegato (2012), un resumen de las principales características del paciente “tipo” con esquizofrenia y fumador sería el siguiente: sexo masculino,



soltero o divorciado, desempleado, con bajo nivel de escolaridad y probable consumo de alcohol; padeciendo una esquizofrenia de mayor duración y severidad; con mayor ocurrencia de episodios psicóticos y más grado de institucionalización; elevadas dosis de agentes antipsicóticos (sobre todo típicos), aunque con un *mejor* desempeño cognitivo, dato este que resulta interesante y que se comentará en la siguiente sección al hilo de lo que se ha llamado “la hipótesis de la automedicación” como una de las explicaciones más antiguas a la hora de comprender el porqué del excesivo tabaquismo que presentan estos pacientes.

2. LA HIPÓTESIS DE LA AUTOMEDICACIÓN

Las razones subyacentes a la asociación entre el tabaquismo y la psicosis no están claras y se han propuesto varias explicaciones no mutuamente excluyentes. La primera de ellas es la causalidad inversa, es decir, que las altas tasas de tabaquismo en psicosis serían secundarias a la propia enfermedad. De esta manera, se ha señalado que ciertos factores asociados a la ocurrencia de psicosis conlleven también un mayor tabaquismo; y entre éstos, tendríamos factores sociales como la adversidad, el trauma, y la institucionalización (Quigley y MacCabe, 2019) y factores biológicos, como el uso de otras drogas tipo cannabis (Burke et al., 2024). Asimismo, estos factores podrían estar relacionados causalmente con la psicosis y resultar en variables de confusión a la hora de establecer la verdadera naturaleza de la relación entre la psicosis y el tabaco. Más interesante resulta otro planteamiento que se ha venido a denominar la “automedicación” (Kumari y Postma, 2005). Los niveles más elevados de consumo

de nicotina entre las personas con psicosis llevaron al planteamiento de esta hipótesis hace casi 40 años (Kanniah y Kumar, 2023). Según esta propuesta, el tabaquismo puede representar un intento por parte del paciente de automedicarse algunos de los déficits asociados con el trastorno, esencialmente los síntomas negativos y neurocognitivos. De hecho, los fumadores con esquizofrenia atribuyen más comúnmente su motivación a los efectos calmantes, estimulantes del estado de ánimo y pro-cognitivos del tabaco que los propios participantes fumadores sanos (Gurpegui et al. 2007). Las propuestas clásicas apuntaron que, debido a que la nicotina estimula la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y en el sistema de recompensa cerebral, los efectos del tabaquismo pueden ser altamente reforzantes para los pacientes que experimentan síntomas negativos prominentes, ya que dichos síntomas surgen en parte de una actividad disminuida del sistema de recompensa (Glassman, 1993). En apoyo de esta propuesta, se ha documentado, en fumadores con psicosis, niveles menores de síntomas negativos, tanto en estudios naturalísticos (Jiang et al., 2013) como experimentales controlados (Smith et al., 2001). Respecto a la neurocognición, se ha documentado, en pacientes fumadores con esquizofrenia, un mayor rendimiento neuropsicológico, especialmente en los dominios de la atención y la memoria de trabajo (Morisano et al., 2013; Wing et al., 2011; Ahlers et al., 2014; Jacobsen et al., 2004; Sacco et al., 2005) en comparación con pacientes no fumadores. De todas formas, no todos los estudios han encontrado esta asociación (Deep et al., 2015) y, además, al buscarla en pacientes PEP, no se han encontrado diferencias de rendimiento cognitivo entre pacientes con psicosis fumadores y no fumadores (Hickling



et al., 2018, Sánchez-Gutiérrez et al., 2018). En cualquier caso, y a la vista de estos datos contradictorios y controvertidos, se observa un panorama complejo en el que nos debemos plantear con rigor si la nicotina tiene de hecho efectos pro-cognitivos en la esquizofrenia, y, de ser así, en qué circunstancia (en función del diagnóstico, la dosis, la cronicidad, el uso de fármacos u otras variables) y por qué. La revisión sistemática de Lucatch et al. (2018) observó que, si bien el fumar, de manera crónica e intensa como suelen hacer estos enfermos, les produce a largo plazo déficits cognitivos (precisamente en la memoria de trabajo, el aprendizaje visual y la atención), cuando seleccionamos estudios de laboratorio en los que se administra nicotina puntualmente a pacientes, evitando cuidadosamente cualquier efecto confundente por el tiempo de abstinencia, entonces se observa una mejora en la atención, la memoria de trabajo, la inhibición prepulso, la memoria de trabajo visuoespacial, la velocidad de procesamiento y el aprendizaje y la memoria verbales. Por otra parte, y dentro de esta misma hipótesis de la automedicación, también se ha sugerido que los pacientes podrían estar tratando de paliar algunos de los efectos secundarios inducidos por antipsicóticos, sobre todo la sedación y los efectos cognitivos. Por ejemplo, se ha informado a nivel clínico de una reducción de la somnolencia en los fumadores que reciben clorpromazina y benzodiazepinas, en comparación con los no fumadores (Desai, Seabolt, y Jann; 2001). Otros autores también han señalado que los pacientes podrían fumar para buscar el alivio de la ansiedad asociada al brotar de los síntomas psicóticos (Anderson & Brunzell, 2015) ya que se ha observado un aumento del consumo justo en la fase prodrómica, previa al inicio de los síntomas. Vistos los patrones de consumo

de los pacientes con psicosis, y considerando los datos que muestran cómo el consumo crónico y abusivo es claramente perjudicial, incluso para aquellos dominios neurocognitivos que parecían beneficiarse, cabe preguntarse si no ocurrirá cierta retroalimentación bidireccional en el proceso, en un mecanismo mediante el cual los pacientes empezarán a consumir buscando algún tipo de alivio para los síntomas de su enfermedad, pero que a la postre (¿con el uso continuado?, ¿con las dosis excesivas?) acabará desregulando más su sistema y resultando en algo mucho más perjudicial. De ser adecuada esta propuesta, lo primero que deberíamos encontrar son nexos neurobiológicos comunes entre la psicosis y la nicotina, para poder comprender la interacción entre ambas.

3. LO QUE NOS ENSEÑA LA NEUROBIOLOGÍA

Como veremos a continuación, la nicotina podría mejorar, al menos a corto plazo y sobre determinados síntomas, los déficits neuroquímicos que aparecen en la psicosis a través de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Dichos receptores se encuentran ubicados en todo el cerebro (incluyendo tálamo, ganglios basales y cortezas frontal, parietal, temporal y occipital, hipocampo y cerebelo). Al unirse, la nicotina abre los canales iónicos intrínsecos, lo que permite la entrada de cationes (Na^+ , Ca^{2+} y K^+) y la activación de canales dependientes de voltaje. Esto conduce a la liberación de neurotransmisores, incluyendo dopamina, acetilcolina, péptidos opioides, ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, noradrenalina y serotonina (Subramaniyan y Dani, 2015). La nicotina es muy adictiva: su actuación agonista en el área tegmental ven-



tral (ATV) conlleva una liberación de dopamina que media en sus efectos de refuerzo positivo (aumento de la vigilancia, mejor estado de ánimo) y refuerzo negativo (alivio de la irritabilidad y ansiedad debidas al síndrome de abstinencia y mejora de la concentración), y el hecho de que sus niveles suban y bajen de manera abrupta en el cerebro no hace sino aumentar su potencial adictivo (Kanniah y Kumar, 2023). Es interesante señalar que, aunque la nicotina tiene efectos agonistas también sobre el GABA, este efecto se desensibiliza rápidamente, lo que conduce a un aumento de la transmisión glutamatérgica y a la excitabilidad neural, con la liberación secundaria prolongada de dopamina. Si observamos, por otro lado, que se ha implicado un mecanismo similar en el desarrollo de psicosis, con hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) en las interneuronas GABA, lo que conduce a un aumento de la liberación del glutamato que precedería a la activación de dopamina, encontramos una conexión neurobiológica que puede ser clave entre el tabaquismo y la psicosis (Howes, McCutcheon y Stone, 2015). De hecho, existe evidencia clínica y preclínica indicando que la disregulación de las subunidades $\alpha 7$ y $\beta 2$ del nAChR puede explicar los síntomas cognitivos y afectivos de la esquizofrenia, y, de esta manera, el uso de nicotina podría representar una estrategia conductual que intenta remediar dichos síntomas, a pesar de que al hacerlo se acabe empeorando la sintomatología psicótica como tal (Parikh, Kutlu & Gould, 2016). La cuestión es que todavía no conocemos exactamente el funcionamiento de este receptor; pero está ampliamente aceptado que la disfunción en los nAChR representa un sustrato común para diversos síntomas de esquizofrenia y para la dependencia comórbida de la nicotina. Este creciente cuerpo de evidencia apoya tan-

to el vínculo neurobiológico entre la nicotina y la psicosis como la idea de que el consumo de nicotina en sí mismo puede predisponer a los individuos a peores resultados en cuanto a su sintomatología psicótica a la evolución (Kanniah y Kumar, 2023). Además, y como detallaremos enseguida, existen datos que muestran que la disfunción del nAChR es de base genética y que esto puede actuar como un factor de vulnerabilidad compartido para la dependencia del tabaco y la esquizofrenia comórbidas. Por lo tanto, y a pesar de algunos aspectos positivos de la nicotina anteriormente apuntados, el daño asociado con su uso en pacientes de salud mental supera cualquier beneficio potencial (Kanniah y Kumar, 2023). Además, fumar es la principal causa prevenible del exceso de mortalidad que se encuentra sistemáticamente en personas con enfermedades mentales graves (Dickerson et al., 2021) y los pacientes con psicosis que consumen nicotina sufren de una menor esperanza de vida junto con un aumento de la morbilidad y mortalidad en comparación con la población general (Tam, Warner y Meza, 2016). Por otro lado, fumar afecta los niveles sanguíneos de ciertos fármacos antipsicóticos. De hecho, el tabaquismo es uno de los factores externos que contribuye a las variaciones interindividuales en la respuesta a un fármaco. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) presentes en el humo del cigarrillo inducen arilhidrocarburos hidroxilasas hepáticas, aumentando así la eliminación metabólica de los fármacos que son sustratos de estas enzimas (Desai et al., 2001). Concretamente, la nicotina induce el citocromo P450, aumentando así el metabolismo de algunos antipsicóticos, lo que reduce sus niveles plasmáticos y la eficacia antipsicótica (Hukkanen et al., 2011). Fumar se asocia con un aumento del aclaramiento de tiotixeno, flufenazina, haloperidol y olanzapi-



na, y, en consecuencia, se ha observado que las concentraciones plasmáticas de clorpromazina, clozapina, olanzapina, y posiblemente haloperidol, se reducen al fumar cigarrillos (Wagner et al., 2020, Kanniah y Kumar, 2023), lo que puede llevar a la necesidad de ajustar la dosis de los medicamentos cuando cambia el tabaquismo y también a nuevas recaídas en brotes de psicosis debido al bajo control del fármaco sobre la enfermedad. Por todo ello la recomendación sanitaria que se hace a estos pacientes es, igual que a la población general: incentivar la deshabituación, y especialmente en aquellos pacientes PEP o personas CHR-P, cuya vulnerabilidad aumenta al contemplar, como veremos a continuación al detalle, la posibilidad de una conexión causal de corte genético entre el tabaquismo y la psicosis.

4. ¿EL TABACO CAUSA PSICOSIS?

Los estudios más recientes han expuesto que la hipótesis de la automedicación y/o la causalidad inversa no pueden explicar completamente la asociación entre psicosis y tabaquismo. Una hipótesis alternativa ha propuesto que existe vulnerabilidad genética compartida (pleiotropía biológica) entre la psicosis y la dependencia de la nicotina (Chen et al., 2016). En un estudio reciente (Al-Soufi y Costas 2023) se aplicó un análisis conjunto y condicional basado en múltiples rasgos a los mayores estudios europeos de asociación de todo el genoma de esquizofrenia (GWAS), condicionando la esquizofrenia a la conducta de fumar. Este enfoque condujo a la identificación de *loci* parcialmente asociados a la esquizofrenia a través del tabaquismo, indicando la presencia de una susceptibilidad genética compartida entre la esquizofrenia y el tabaquismo, y relacionado

éste con fenotipos de externalización (consumo de sustancias, riesgo de TDHA, impulsividad, búsqueda de sensaciones y dificultad en la autorregulación). Otros autores ya habían identificado que ciertas regiones genómicas codificantes de parte del receptor nicotínico de acetilcolina (CHRNA2) se asocian con la esquizofrenia en otros estudios GWAS (Liu et al., 2019). El gen CHRNA2 se asoció también al consumo de cannabis en otro estudio (Demontis et al., 2019). Por lo tanto, aunque los estudios genéticos respaldan un papel causal del tabaquismo en el riesgo de esquizofrenia (Firth et al., 2023) no se puede descartar que este efecto esté impulsado por el consumo de cannabis (Reed, Wootton y Munafò, 2022). Se ha especulado si la relación, de base genética, entre el consumo de sustancias y la esquizofrenia pueda deberse a un efecto causal del consumo de sustancias sobre la esquizofrenia (es decir, pleiotropía vertical) o al hecho de que los mismos factores genéticos sean de riesgo para la esquizofrenia y para el consumo de sustancias, pero de forma independiente (es decir, pleiotropía horizontal). Nosotros pensamos que la respuesta a esta cuestión está en la manera en la que entendamos la palabra “causal”: en el caso del tabaco, está claro que fumar no es un factor ni necesario ni suficiente para el desarrollo de la esquizofrenia y trastornos relacionados; sin embargo, y una vez conocida la vulnerabilidad genética, a partir de los efectos de temporalidad en los patrones de consumo y la dependencia de la dosis, se infiere que fumar podría ser un factor causal *primario* (dentro de la etiología multicausal de esta enfermedad), y no secundario a otros factores. La revisión sistemática de Scott et al. (2018), de ocho estudios longitudinales que examinaron el tabaquismo como posible factor causal de trastornos del espectro de la esquizofrenia, concluyó que existe



evidencia sustancial, aunque no concluyente, que respalda dicha relación. Estos autores también señalaron que, si existe una relación causal, lo más probable es que la nicotina sea la responsable de esta asociación (y no otros componentes presentes en el cigarrillo). Además, en un estudio internacional reciente (Sánchez-Gutiérrez, 2023) del proyecto EU-GEI (*European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions*), que siguió a pacientes con PEP fumadores y no fumadores, se observó que el consumo de tabaco está asociado a una edad más temprana en el inicio de la psicosis y, dato interesante, es más frecuente en pacientes PEP cuyo diagnóstico es esquizofrenia que en otros diagnósticos de psicosis, lo cual apunta de nuevo al tabaco como factor causal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos resultados dejaron de ser significativos después de controlar el consumo de cannabis (volviendo a implicar este factor como confundente e importante para la investigación). En cualquier caso, y ante la sospecha, bastante fundada, que se plantea desde la investigación sobre la implicación etiológica del tabaco sobre la psicosis, estos resultados respaldan aún más la relevancia de la prevención del tabaquismo en las poblaciones jóvenes y enfatizan la necesidad de programas de prevención del inicio en el consumo, incluido el de cigarrillos electrónicos y vapeo.

5. OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA DESHABITUACIÓN

Con todo lo dicho hasta ahora, es evidente que urge la necesidad de desarrollar programas de intervención específicos para población con psicosis, que les ayude en el abandono

no del consumo. Sin embargo, y debido a algunos datos contradictorios que apoyan la asociación (Berg et al., 2015) existe la controversia de si el dejar de fumar podría afectar al abuso de alcohol, o si podría exacerbar determinados síntomas psiquiátricos como la depresión o la ansiedad en estos pacientes. Afortunadamente, un estudio reciente (Hammett et al., 2019), centrado exclusivamente en pacientes con enfermedades mentales graves, mostró que el dejar de fumar no se asoció con un mayor consumo excesivo (el llamado *binge drinking* o “botellón”) de alcohol ni con síntomas de depresión y ansiedad, lo cual sugiere que el dejar de fumar no es perjudicial para estos pacientes y apoya la facilitación del acceso a recursos para hacerlo. Es de señalar que los pacientes con psicosis no solo necesitan la ayuda para dejar de fumar, sino que también *la buscan* más que los controles sanos: el estudio de Han et al. (2023) observó que tenían más probabilidades de haber intentado dejar de fumar y un mayor uso de asesoramiento (tipo línea telefónica o grupo de apoyo) para hacerlo que los fumadores sin psicosis. Actualmente existen en el mercado opciones farmacológicas y no farmacológicas (también combinadas) para la deshabituación en población general; comentaremos a continuación las más conocidas, especialmente respecto a los datos que centran los tratamientos en pacientes con enfermedades mentales graves. En la revisión sistemática de Fornaro et al., (2022) se sugirió que el bupropión y la vareniclina representan oportunidades farmacológicas de tratamiento prometedoras para el tabaquismo y la dependencia en la esquizofrenia, aunque las intervenciones no farmacológicas requieren más investigación. El primer fármaco con indicación específica para la deshabituación del tabaco fue el bupropión, una molécula inhibi-



dora de la recaptación de dopamina y nora-drenalina (por lo tanto, clasificado como anti-depresivo) que reduce sustancialmente la gravedad de los síntomas de abstinencia de la nicotina en población sana (Wu et al., 2006). Sin embargo, y al hilo de lo comentado en secciones anteriores, el desarrollo de moduladores alostéricos del receptor nAChR se consideró una estrategia terapéutica posiblemente más eficaz para mejorar los síntomas psiquiátricos y promover el abandono del hábito de fumar en pacientes con esquizofrenia (Parikh, Kutlu y Gould, 2016). En este sentido, la molécula vareniclina posee un selectivo y potente efecto agonista parcial del nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Livingstone-Banks et al., 2023). La cistisina es otra molécula con efecto modulador alostérico del nAChR, aunque su uso no está tan extendido. Estos fármacos ayudan a reducir los síntomas de abstinencia que experimentan las personas cuando dejan de fumar, como el *craving* (deseo) y los cambios de humor desagradables con la abstinencia, a la vez que reducen el placer que las personas suelen experimentar cuando fuman. Comparando tratamientos farmacológicos entre sí, aplicados a fumadores con esquizofrenia, la vareniclina produjo tasas de abstinencia significativamente más altas (y con un número de intervenciones de tratamiento similar a los controles) que el bupropión o que el parche de reemplazo de nicotina (Evins et al., 2021) y, además, ningún tratamiento aumentó significativamente la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en ninguna de las cohortes, y cuando ocurrieron fue durante la abstinencia temprana. Una revisión metaanalítica centrada en ensayos controlados aleatorizados buscando el mejor tratamiento farmacológico para “dejar de fumar” en la esquizofrenia concluyó que tanto la vareniclina como el bupropión y el reemplazo nicotínico

resultaron superiores al placebo, aunque la vareniclina resultó asimismo superior al bupropión (Siskind et al., 2020). Por otro lado, es de señalar que las intervenciones farmacológicas no están exentas de efectos secundarios, por ejemplo, la vareniclina puede aumentar el riesgo de daño cardíaco, aunque los datos son contradictorios y, a su favor, parece disminuir el riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas (Livingstone-Banks et al., 2023). En este sentido, resulta importante el desarrollo y fomento de tratamientos no farmacológicos, para ser administrados o bien como coadyuvantes, o también en solitario si se considera adecuado o si el paciente no desea medicación. Dentro de éstos, los programas de intervención psicoterapéutica de tipo conductual resultan exitosos en población general, tal y como demostró la revisión sistemática de Hartmaan-Boyce et al., (2021), de 33 revisiones Cochrane (más de 250000 participantes sanos en total). Estos autores concluyeron que las intervenciones conductuales para dejar de fumar que fueron revisadas (en general y sin destacar un tipo concreto sobre otra) aumentan la abstinencia medida a los seis meses sin aumentar otros daños, y sin necesidad de farmacoterapia. La evidencia de beneficio es más sólida cuando se proporciona asesoramiento e incentivos financieros garantizados, siendo igualmente importante la personalización y la focalización de la intervención en la motivación y en el cómo dejar de fumar. Respecto a la población con trastorno mental grave, se considera una situación más específica, con lo que dichas intervenciones deberían adaptarse y personalizarse todavía más. Por ejemplo, en el estudio de Gilbody et al., (2019), la intervención personalizada consistió en apoyo conductual y ayudas farmacológicas para dejar de fumar si se necesitaban, con adaptaciones como se-



siones prolongadas previas al inicio de la deshabitación (para concienciar), múltiples sesiones de intervención, aunque reducidas en tiempo, y visitas domiciliarias. Dicha intervención se comparó con otro grupo que solamente recibió el servicio estándar para dejar de fumar (no diseñado específicamente para personas con enfermedades mentales graves). Los pacientes mantuvieron la abstinencia a los 6 meses en mayor proporción con el tratamiento personalizado, aunque el efecto dejó de ser significativo a los 12 meses, lo que indica que se necesita más esfuerzo para dejar de fumar de manera sostenida (Gilbody et al., 2019). Por otro lado, y más allá de la intervención personalizada, se han identificado los predictores independientes significativos de abstinencia a los 14 días post tratamiento (vareniclina junto con terapia cognitivo conductual) en pacientes con esquizofrenia fumadores ambulatorios estables (Schuster et al., 2017): entre ellos están la escasa sintomatología de abstinencia, un número menor de cigarrillos por día al inicio del estudio, una mejor atención al inicio, una baja dependencia del alcohol y menores expectativas de apoyo (es decir, más capacidad de autonomía). Finalmente, queremos comentar que recientemente se han ido popularizando las intervenciones con neuromodulación, ya sea estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) o la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) para la deshabitación del tabaco en población general. En el metanálisis de Mehta et al. (2024) se observó que la rTMS es capaz de reducir el consumo y el *craving* (con tamaños del efecto de medianos a grandes), especialmente cuando se aplican múltiples sesiones de estimulación en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC). La tDCS también produce tamaños de efecto medianos, aunque más variables y menos só-

lidos que la rTMS (Quiñonez González, Gadea Doménech, y Espert Tortajada, 2024), siendo la motivación y el número de cigarrillos consumidos al inicio los mejores predictores de éxito (Rebull et al., 2024). Si nos centramos solamente en pacientes, la revisión sistemática de Johnstone et al. (2022), identificó siete estudios que aplicaron rTMS y dos utilizando tDCS, con un total de 1432 pacientes con psicosis (esquizofrenia o esquizoafectivos) y encontró datos a favor de que la neuromodulación (especialmente la rTMS en DLPFC) puede ayudar a reducir el tabaquismo y el *craving* en esta población. Sin embargo, los autores encontraron una heterogeneidad sustancial en los métodos de estudio, lo que subraya la necesidad de optimizar los parámetros de estimulación (frecuencia, duración y regiones objetivo) y reafirma la necesidad de realizar ensayos clínicos más amplios, idealmente en comparación con las intervenciones farmacológicas y conductuales existentes.

6. CONCLUSIÓN

Comprender los motivos que subyacen a los niveles más altos de consumo de nicotina entre las personas con psicosis resulta crucial si queremos proteger la vulnerable salud de estos pacientes. Los beneficios que encuentran los enfermos con el uso de la nicotina sobre el alivio de los síntomas negativos, la mejora cognitiva y la mitigación de los efectos antipsicóticos adversos pueden explicar su patrón de consumo, aunque existen datos emergentes que demuestran una asociación causal entre la nicotina y el desarrollo de psicosis, que deben explorarse más a fondo. Una de las posibles explicaciones de la heterogeneidad de los resultados es la propia hetero-



geneidad clínica y biológica de la psicosis. Hay que recordar que bajo este amplio término “psicosis” se agrupan muchos cuadros clínicos con síntomas y evolución muy diferentes. Desde las psicosis reactivas breves con predominio de síntomas positivos a la esquizofrenia crónica asociada a deterioro cognitivo. Este problema de definición del fenotipo es particularmente importante para personalizar el tratamiento. Por ejemplo, factores como el grado de conciencia de enfermedad, son claves para predecir la adherencia y la eficacia de un tratamiento tanto para la psicosis como para el tabaquismo. A pesar de la incertidumbre que rodea el papel de la nicotina como alivio de la psicosis, su consumo prolongado es un factor de mal pronóstico en términos de inicio, gravedad, duración y complicaciones de la psicosis. Por lo tanto, las intervenciones para apoyar la deshabituación se consideran beneficiosas en términos de resultados sistémicos y relacionados con la salud mental. Una vez revisadas las opciones de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, concluimos que la cesación del tabaco en personas con psicosis puede ser más efectiva cuando se brindan intervenciones personalizadas y con apoyo multidisciplinario, que incluya a psiquiatras, psicólogos, y otros profesionales de la salud mental.

7. REFERENCIAS

- Ahlers, E., Hahn, E., Ta, T. M., Goudarzi, E., Dettling, M., & Neuhaus, A. H. (2014). Smoking improves divided attention in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 231(19), 3871–3877. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3525-2>
- Al-Soufi, L., & Costas, J. (2023). Genetic susceptibility for schizophrenia after adjustment by genetic susceptibility for smoking: implications in identification of risk genes and genetic correlation with related traits. *Psychological Medicine*, 53, 6806–6816. <https://doi.org/10.1017/S0033291723000326>
- Anderson, S. M., & Brunzell, D. H. (2015). Anxiolytic-like and anxiogenic-like effects of nicotine are regulated via diverse action at β_2^* nicotinic acetylcholine receptors. *British journal of pharmacology*, 172(11), 2864–2877. <https://doi.org/10.1111/bph.13090>
- Bennett, M. E., Medoff, D., Cowan, T., Fang, L., Kacmarek, C., Oikonomou, M. T., Calkins, M. E., Baker, K. K., Bencivengo, D., Boumaiz, Y., Buchanan, R. W., Campbell, P., Chengappa, K. N. R., Conroy, C. G., Cooke, A., Dong, F., Fauble, M., Goldberg, R. W., Harvin, A., Jumper, M. B. E., ... Dickerson, F. (2024). Tobacco smoking and nicotine vaping in persons with first episode psychosis. *Schizophrenia research*, 267, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.020>
- Berg, K. M., Piper, M. E., Smith, S. S., Fiore, M. C., & Jorenby, D. E. (2015). Defining and predicting short-term alcohol use changes during a smoking cessation attempt. *Addictive behaviors*, 48, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.04.004>
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., & Rojas, J. (2010). Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophrenia research*, 119(1-3), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1030>
- Burke, C., Freeman, T. P., Sallis, H., Wootton, R. E., Burnley, A., Lange, J., Lees, R., Sawyer, K., & Taylor, G. M. J. (2024). Associations of cannabis use, tobacco use, and incident anxiety, mood, and psychotic disorders: a systematic review and meta-



- analysis. *Psychological medicine*, 54(15), 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291724002587>
- Chen, J., Bacanu, S. A., Yu, H., Zhao, Z., Jia, P., Kendler, K. S., Kranzler, H. R., Gelernter, J., Farrer, L., Minica, C., Pool, R., Milanesechi, Y., Boomsma, D. I., Penninx, B. W., Tyndale, R. F., Ware, J. J., Vink, J. M., Karprio, J., Munafò, M., Chen, X., ... FTND meta-analysis group (2016). Genetic Relationship between Schizophrenia and Nicotine Dependence. *Scientific reports*, 6, 25671. <https://doi.org/10.1038/srep25671>
- Corvin, A., O'Mahony, E., O'Regan, M., Comerford, C., O'Connell, R., Craddock, N., & Gill, M. (2001). Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 179, 35–38. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.1.35>
- de Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia research*, 76(2-3), 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- de Leon, J., Dadvand, M., Canuso, C., White, A. O., Stanilla, J. K., & Simpson, G. M. (1995). Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *The American journal of psychiatry*, 152(3), 453–455. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.453>
- de Leon, J., Diaz, F. J., Rogers, T., Browne, D., & Dinsmore, L. (2002b). Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research*, 56(1-2), 47–54. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00217-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00217-1)
- de Leon, J., Tracy, J., McCann, E., McGrory, A., & Diaz, F. J. (2002). Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophrenia research*, 56(1-2), 55–65. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00192-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00192-x)
- DeMicheli, A., Provenzano, U., Solmi, M., Van Pabst, A. V. L., Youssef, E., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2023). Prevalence of tobacco smoking in people at clinical high-risk for psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 254, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.02.008>
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppälä, K., ... Børglum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, 22(7), 1066–1074. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0416-1>
- Depp, C. A., Bowie, C. R., Mautsach, B. T., Wolyniec, P., Thornquist, M. H., Luke, J. R., McGrath, J. A., Pulver, A. E., Patterson, T. L., & Harvey, P. D. (2015). Current smoking is associated with worse cognitive and adaptive functioning in serious mental illness. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 131(5), 333–341. <https://doi.org/10.1111/acps.12380>
- Desai, H. D., Seabolt, J., & Jann, M. W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS drugs*, 15(6), 469–494. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115060-00005>
- Dickerson, F., Origoni, A., Rowe, K., Katsafanas, E., Newman, T., Ziemann, R. S., Squire, A., Khushalani, S., Stallings, C., Dautmit, G., & Yolken, R. (2021). Risk factors for natural cause mortality in a cohort of 1494 persons with serious mental illness. *Psychiatry research*, 298, 113755. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113755>
- Dickerson, F., Schroeder, J., Katsafanas, E., Khushalani, S., Origoni, A. E., Savage, C., Schweinfurth, L., Stallings, C. R., Sweet-



- ney, K., & Yolken, R. H. (2018). Cigarette Smoking by Patients With Serious Mental Illness, 1999-2016: An Increasing Disparity. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 69(2), 147–153. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700118>
- Diwan, A., Castine, M., Pomerleau, C. S., Meador-Woodruff, J. H., & Dalack, G. W. (1998). Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophrenia research*, 33(1-2), 113–118. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00045-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00045-0)
- Evins, A. E., West, R., Benowitz, N. L., Russ, C., Lawrence, D., McRae, T., ... Anthenelli, R. M. (2021). Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Smoking Cessation Aids in Schizophrenia Spectrum Disorders: Subgroup Analysis of EAGLES. *Psychiatric Services*, 72(1), 7–15. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000032>
- Firth, J., Wootton, R. E., Sawyer, C., & Taylor, G. M. (2023). Clearing the air: Clarifying the causal role of smoking in mental illness. *World Psychiatry*, 22(1), 151–152. <https://doi.org/10.1002/wps.21023>
- Fornaro, M., Carvalho, A. F., De Prisco, M., Mondin, A. M., Billeci, M., Selby, P., Iasevoli, F., Berk, M., Castle, D. J., & de Bartolomeis, A. (2022). The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 132, 289–303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.039>
- Gilbody, S., Peckham, E., Bailey, D., Arundel, C., Heron, P., Crosland, S., Fairhurst, C., Hewitt, C., Li, J., Parrott, S., Bradshaw, T., Horspool, M., Hughes, E., Hughes, T., Ker, S., Leahy, M., McCloud, T., Osborn, D., Reilly, J., Steare, T., ... Vickers, C. (2019). Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. *The lancet. Psychiatry*, 6(5), 379–390. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30047-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30047-1)
- Glassman A. H. (1993). Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *The American journal of psychiatry*, 150(4), 546–553. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.4.546>
- Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 2(8), 718–725. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00152-2)
- Gurpegui, M., Martínez-Ortega, J. M., Jurado, D., Aguilar, M. C., Diaz, F. J., & de Leon, J. (2007). Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study. *Comprehensive psychiatry*, 48(2), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.10.002>
- Hammett, P. J., Lando, H. A., Taylor, B. C., Widome, R., Erickson, D. J., Joseph, A. M., Clothier, B., & Fu, S. S. (2019). The relationship between smoking cessation and binge drinking, depression, and anxiety symptoms among smokers with serious mental illness. *Drug and alcohol dependence*, 194, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.043>
- Han, B., Aung, T. W., Volkow, N. D., Silveira, M. L., Kimmel, H. L., Blanco, C., & Compton, W. M. (2023). Tobacco Use, Nicotine Dependence, and Cessation Methods in US Adults With Psychosis. *JAMA network open*, 6(3), e234995. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4995>
- Hartmann-Boyce, J., Livingstone-Banks, J., Ordóñez-Mena, J. M., Fanshawe, T. R., Lindson, N., Freeman, S. C., Sutton, A. J., Theodoulou, A., & Aveyard, P. (2021). Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2021(1), CD013274. <https://doi.org/10.1002/14697580.CD013274>



- tic reviews, 1(1), CD013229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013229.pub2>
- Hickling, L. M., Perez-Iglesias, R., Ortiz-García de la Foz, V., Balanzá-Martínez, V., McGuire, P., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2018). Tobacco smoking and its association with cognition in first episode psychosis patients. *Schizophrenia research*, 192, 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.018>
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 29(2), 97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Hukkanen, J., Jacob, P., 3rd, Peng, M., Dempsey, D., & Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British journal of clinical pharmacology*, 72(5), 836–838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x>
- Jacobsen, L. K., D'Souza, D. C., Mencl, W. E., Pugh, K. R., Skudlarski, P., & Krystal, J. H. (2004). Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 55(8), 850–858. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.023>
- Jiang, J., See, Y. M., Subramaniam, M., & Lee, J. (2013). Investigation of cigarette smoking among male schizophrenia patients. *PloS one*, 8(8), e71343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071343>
- Johnstone, S., Sorkhou, M., Al-Saghir, N., Lowe, D. J. E., Steele, V. R., Pearson, G. D., Castle, D. J., & George, T. P. (2022). Neuromodulation to Treat Substance Use Disorders in People With Schizophrenia and Other Psychoses: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 13, 793938. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.793938>
- Kanniah, G., & Kumar, R. (2023). A selective literature review exploring the role of the nicotinic system in schizophrenia. *General psychiatry*, 36(2), e100756. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100756>
- Kumari, V., & Postma, P. (2005). Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(6), 1021–1034. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.02.006>
- Lally, J., Spaducci, G., Gardner-Sood, P., Atakan, Z., Greenwood, K., Di Forti, M., Ismail, K., Murphy, K. C., Smith, S., McNeill, A., Murray, R. M., & Gaughran, F. (2019). Tobacco smoking and nicotine dependence in first episode and established psychosis. *Asian journal of psychiatry*, 43, 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.002>
- Liu, M., Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, F., ... Vrieze, S. (2019). Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*, 51(2), 237–244. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307-5>
- Livingstone-Banks, J., Fanshawe, T. R., Thomas, K. H., Theodoulou, A., Hajizadeh, A., Hartman, L., & Lindson, N. (2023). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>
- Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Clark, R. C., Kozak, K., & George, T. P. (2018). Neurobiological Determinants of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 9, 672. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00672>
- Marques de Oliveira, R., & Ferreira Furegato, A.R.. (2012). Esquizofrenia y dependencia del tabaco: una revisión integradora. *Enfermería Global*, 11(25), 381-402.



- <https://dx.doi.org/10.4321/S1695-61412012000100023>
- Mehta, D. D., Praecht, A., Ward, H. B., San-ches, M., Sorkhou, M., Tang, V. M., Steele, V. R., Hanlon, C. A., & George, T. P. (2024). A systematic review and meta-analysis of neuromodulation therapies for substance use disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 49(4), 649–680. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01776-0>
- Morisano, D., Wing, V. C., Sacco, K. A., Arenovich, T., & George, T. P. (2013). Effects of tobacco smoking on neuropsychological function in schizophrenia in comparison to other psychiatric disorders and non-psychiatric controls. *The American journal on addictions*, 22(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.00313.x>
- National Cancer Institute. Cigars: Health Effects and Trends. Tobacco Control Monograph No. 9. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 98-4302, February 1998.
- Parikh, V., Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2016). nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophrenia research*, 171(1-3), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.020>
- Quigley, H.; & MacCabe, J.H. (2019). The relationship between nicotine and psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*, 9, 1–12 <https://doi.org/10.1177/204512>
- Quiñonez González, E. M., Gadea Doménech, M. y Espert Tortajada, R. (2024). Eficacia de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) en el consumo de tabaco: una revisión sistemática PRISMA. *Revista Española de Drogodependencias*, 49(3), 17–46. <https://doi.org/10.54108/10085>
- Rebull, M., Gadea, M., Espert, R., & Pascual-Leone, Á. (2024). Prefrontal tDCS for smoking cessation: Focus on the number of sessions and motivation to quit. *NeuroRegulation*, 11(4), 327–337. <https://doi.org/10.15540/nr.11.4.327>
- Reed, Z. E., Wootton, R. E., & Munafò, M. R. (2022). Using Mendelian randomization to explore the gateway hypothesis: Possible causal effects of smoking initiation and alcohol consumption on substance use outcomes. *Addiction*, 117(3), 741–750. <https://doi.org/10.1111/add.15673>
- Rey-Brandariz, J., Ruano-Ravina, A., Santiago-Pérez, M. I., Varela-Lema, L., Guerra-Tort, C., Montes, A., Piñeiro, M., Rábade, C., & Pérez-Ríos, M. (2024). Evolution of smoking prevalence in Spain and its 17 autonomous regions (1987-2020). Evolución de la prevalencia de consumo de tabaco en España y sus 17 comunidades autónomas (1987-2020). *Medicina clínica*, 162(9), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.015>
- Sacco, K. A., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M. M., Vessicchio, J. C., Krishnan-Sarin, S., Jatlow, P. I., Wexler, B. E., & George, T. P. (2005). Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 649–659. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.649>
- Sánchez-Gutiérrez, T., García-Portilla, M. P., Parellada, M., Bobes, J., Calvo, A., Moreno-Izco, L., González-Pinto, A., Lobo, A., de la Serna, E., Cabrera, B., Torrent, C., Roldán, L., Sanjuan, J., Ibáñez, Á., Sánchez-Torres, A. M., Corripio, I., Bernardo, M., Cuesta, M. J., & PEPs group (2018). Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizophrenia research*, 199, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.025>



- Sánchez-Gutiérrez, T., Rodríguez-Toscano, E., Roldán, L., Ferraro, L., Parellada, M., Calvo, A., López, G., Rapado-Castro, M., La Barbera, D., La Cascia, C., Tripoli, G., Di Forti, M., Murray, R. M., Quattrone, D., Morgan, C., van Os, J., García-Portilla, P., Al-Halabí, S., Bobes, J., de Haan, L., ... Arango, C. (2023). Tobacco use in first-episode psychosis, a multinational EU-GEI study. *Psychological medicine*, 53(15), 7265–7276. <https://doi.org/10.1017/S0033291723000806>
- Schuster, R. M., Cather, C., Pachas, G. N., Zhang, H., Cieslak, K. M., Hoepfner, S. S., Schoenfeld, D., & Evins, A. E. (2017). Predictors of tobacco abstinence in outpatient smokers with schizophrenia or bipolar disorder treated with varenicline and cognitive behavioral smoking cessation therapy. *Addictive behaviors*, 71, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.02.028>
- Scott, J. G., Matuschka, L., Niemelä, S., Miettunen, J., Emmerson, B., & Mustonen, A. (2018). Evidence of a Causal Relationship Between Smoking Tobacco and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 9, 607. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00607>
- Siskind, D. J., Wu, B. T., Wong, T. T., Firth, J., & Kisely, S. (2020). Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 7(9), 762–774. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30261-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30261-3)
- Smith, R. C., Infante, M., Ali, A., Nigam, S., & Kotsaftis, A. (2001). Effects of Cigarette Smoking on Psychopathology Scores in Patients With Schizophrenia: An Experimental Study. *Substance abuse*, 22(3), 175–186. <https://doi.org/10.1080/08897070109511457>
- Smith, R. C., Singh, A., Infante, M., Khandat, A., & Kloos, A. (2002). Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(3), 479–497. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00324-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00324-X)
- Subramaniyan, M., & Dani, J. A. (2015). Dopaminergic and cholinergic learning mechanisms in nicotine addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1349(1), 46–63. <https://doi.org/10.1111/nyas.12871>
- Tam, J., Warner, K. E., & Meza, R. (2016). Smoking and the Reduced Life Expectancy of Individuals With Serious Mental Illness. *American journal of preventive medicine*, 51(6), 958–966. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.06.007>
- Uçok, A., Polat, A., Bozkurt, O., & Meteris, H. (2004). Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 58(4), 434–437. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01279.x>
- Wagner, E., McMahon, L., Falkai, P., Hasan, A., & Siskind, D. (2020). Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(6), 456–466. <https://doi.org/10.1111/acps.13228>
- Wing, V. C., Bacher, I., Sacco, K. A., & George, T. P. (2011). Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry research*, 188(3), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.037>
- Wu, P., Wilson, K., Dimoulas, P., & Mills, E. J. (2006). Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 6, 300. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-300>