

TESIS DOCTORAL

**CONSUMO DE TABACO Y DE CAFEÍNA EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA Y EN POBLACIÓN NO PSIQUIÁTRICA**

José María Martínez Ortega

Universidad de Granada

Mayo 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José María Martínez Ortega
D.L.: GR.1721-2008
ISBN: 978-84-691-5188-4

**CONSUMO DE TABACO Y DE CAFEÍNA EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA Y EN POBLACIÓN NO PSIQUIÁTRICA**

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por

José María Martínez Ortega

Licenciado en Medicina y Cirugía

Médico Residente de Psiquiatría

Alumno de Doctorado del Instituto de Neurociencias

Universidad de Granada

Dirigida por el

Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria

Profesor Titular de Psiquiatría y Psicología Médica

Facultad de Medicina e Instituto de Neurociencias

Universidad de Granada

2008

*“A mis padres,
a mi abuela Dolores
y a mi tío Rafael”*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, Tutor y Director de la presente Tesis, por su calidad humana y por su rigor científico. Le agradezco sinceramente la paciencia, la cercanía y la dedicación que ha tenido conmigo desde el primer momento de mi andadura de postgrado.

A la Dra. Dolores Jurado Chacón, Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada, por su tesón y por su incansable apoyo.

Al Dr. José de León Molina, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Kentucky (Estados Unidos) y Profesor Visitante de la Universidad de Granada, por su guía en nuestras investigaciones.

Al Dr. Francisco Javier Díaz Ceballos, Profesor de la Universidad Nacional, de Medellín (Colombia), por su eficaz apoyo en el diseño de la investigación y en el análisis estadístico.

Al resto de Profesores de la Sección Departamental de Psiquiatría y Psicología Médica de la Universidad de Granada, en particular al Profesor Jorge Cervilla Ballesteros, por su estímulo y por su colaboración.

Al Dr. Luis Gutiérrez Rojas, amigo y compañero, por su disponibilidad y por su ayuda.

A todo el personal de la Unidad de Agudos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, de Granada. A mis compañeros de Residencia. Al Tutor de Residentes, D. José Guerrero Velázquez, por su comprensión y afabilidad. A todo el personal del Equipo de Salud Mental de Granada Norte (Cartuja), en especial a D. Enrique Padial Molina.

Al Ministerio de Educación y Ciencia, que me concedió la beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU; beca AP2003-5031), gracias a la cual pude estar dedicado exclusivamente a la investigación desde febrero de 2004 a mayo de 2005.

A la Dirección del Hospital Universitario San Cecilio, de Granada, que tras informe favorable del respectivo Comité Ético de Investigación Clínica, dio su autorización para la ejecución de esta investigación.

A los profesionales del Centro de Salud Postigo-Velutti, de Granada. A los enfermos, a los familiares y a los otros voluntarios que han prestado su colaboración para la realización de este estudio.

A mi familia, en especial a mis padres, por su continuo desvelo por sus hijos.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	5
RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Aspectos históricos y sociales del tabaco.....	10
1.2 Salud psíquica y consumo de tabaco.....	15
1.3 Esquizofrenia y consumo de tabaco.....	21
1.3.1 Algunas definiciones	22
1.3.2 Epidemiología	24
1.3.2.1 Fumadores actuales.....	24
1.3.2.2 Alta dependencia nicotínica entre fumadores.....	26
1.3.2.3 Abandono del fumar	27
1.3.3 Aspectos fisiopatológicos	28
1.3.3.1 Efectos farmacológicos de la nicotina en el cerebro.....	28
1.3.3.2 Efectos farmacológicos del fumar sobre las enzimas.....	29
1.3.3.3 Efectos de los antipsicóticos sobre el fumar	32
1.3.4 Tratamiento	33
1.4 Esquizofrenia y consumo de cafeína.....	36
1.4.1 La cafeína.....	36
1.4.1.1 Farmacocinética.....	36
1.4.1.2 Efectos farmacológicos	37
1.4.2 Factores asociados al consumo de cafeína en la esquizofrenia ...	39
1.4.2.1 Sintomatología de la esquizofrenia	39
1.4.2.2 Medicación antipsicótica.....	41
1.4.2.3 Consumo de tabaco.....	43
1.4.2.4 Consumo de alcohol.....	44
1.4.2.5 Polidipsia.....	45
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	48
3. SUJETOS Y MÉTODO	51
3.1 Muestra de pacientes con esquizofrenia.....	51
3.1.1 Criterios de inclusión.....	52

3.1.2	Criterios de exclusión	52
3.1.3	Instrumentos y procedimiento para la recogida de datos	53
3.2	Muestra de sujetos sin patología psiquiátrica grave	55
3.2.1	Criterios de inclusión	55
3.2.2	Criterios de exclusión	56
3.2.3	Instrumentos y procedimiento para la recogida de datos	57
3.3	Diseño de la investigación	59
3.4	Análisis estadístico	60
4.	RESULTADOS	62
4.1	Muestra de sujetos sin patología psiquiátrica grave	62
4.1.1	Salud psíquica y consumo de sustancias	62
4.1.2	Dependencia nicotínica vs. fumar diario	68
4.2	Muestra de pacientes con esquizofrenia	72
4.3	Comparación entre ambas muestras	73
4.3.1	Consumo de tabaco.....	73
4.3.2	Edad de comienzo del fumar diario.....	75
4.3.3	Efectos subjetivos y principal razón por la que fumar	77
4.3.4	Consumo de cafeína.....	80
5.	DISCUSIÓN	84
5.1	Fortalezas y limitaciones	84
5.2	Población no psiquiátrica.....	85
5.2.1	Salud psíquica.....	85
5.2.2	Salud psíquica y consumo de tabaco.....	86
5.2.3	Fumadores con alta dependencia vs. fumadores con baja dependencia	89
5.2.4	Fumar a diario vs. dependencia nicotínica.....	90
5.2.5	Salud psíquica y consumo de otras sustancias adictivas	92
5.3	Comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles	94
5.3.1	Consumo de tabaco.....	94
5.3.2	Edad de comienzo del fumar diario.....	99
5.3.3	Efectos subjetivos y principal razón por la que fumar	102
5.3.4	Consumo de cafeína.....	105
5.3.4.1	Menos consumidores de cafeína	106
5.3.4.2	Consumidores más intensos de cafeína	107
5.3.4.3	Asociación del consumo de cafeína, nicotina y alcohol.....	108

5.3.4.4 Esquizofrenia y cafeína vs. esquizofrenia y nicotina.....	111
6. CONCLUSIONES	113
7. BIBLIOGRAFÍA.....	115
Anexo 1: Artículo 1 (Martínez-Ortega <i>et al.</i> , 2006).....	149
Anexo 2: Artículo 2 (Martínez-Ortega <i>et al.</i> , 2008).....	157
Anexo 3: Artículo 3 (Gurpegui <i>et al.</i> , 2005).....	179
Anexo 4: Artículo 4 (Gurpegui <i>et al.</i> , 2007).....	185
Anexo 5: Artículo 5 (Gurpegui <i>et al.</i> , 2006).....	191
Anexo 6: Informes del Comité Ético del Hospital Clínico San Cecilio ...	199
Anexo 7: Consentimientos informados.....	201
Anexo 8: Cuestionario de información general y específica	203

RESUMEN

La morbilidad psiquiátrica se asocia al consumo de sustancias, en especial del tabaco, tanto en población general como en población psiquiátrica, con particular relevancia en la esquizofrenia.

Objetivos. 1) Análisis comparativo entre pacientes con esquizofrenia (n=250) y sujetos sin patología psiquiátrica grave (controles; n=290) de diversas variables relacionadas con el consumo de tabaco y de otras sustancias; y 2) entre sujetos sin patología psiquiátrica grave (n=290): a) estimar la prevalencia del consumo de diversas sustancias y su relación con la salud psíquica; y b) comparar variables asociadas al fumar diario con aquellas asociadas a la alta dependencia nicotínica.

Método. En ambos grupos se valoró el grado de dependencia nicotínica mediante el Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica (FTND). Entre los pacientes con esquizofrenia, la psicopatología se recogió mediante la Escala de Síndromes Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS). Entre los pacientes sin patología psiquiátrica grave se valoró la salud psíquica mediante el *General Health Questionnaire* (GHQ-28).

Resultados.

Muestra sin patología psiquiátrica grave. La cantidad de sustancias consumidas se correlacionaron de forma significativa entre sí. La puntuación total en el GHQ-28 se correlacionó con el consumo de todas las sustancias, excepto con el de cafeína. La morbilidad psiquiátrica fue más frecuente en las mujeres, en quienes tenían un estado civil distinto al casado, y en quienes no realizaban ejercicio físico; y se asoció significativamente y de forma independiente a la alta dependencia nicotínica (OR=3,5; IC 95%: 1,5-8,2), y al consumo de drogas ilegales (OR=5,0; IC 95%: 1,7-9,2).

Las variables que expresan psicopatología (GHQ-28 >6 o tener antecedentes de intento de suicidio) se asociaron significativamente a la alta dependencia nicotínica, pero no al fumar con baja dependencia. La edad de inicio del fumar diario fue significativamente más temprana en los fumadores con alta dependencia que en los fumadores con baja dependencia.

Comparación de ambas muestras. La esquizofrenia, en comparación con los controles y después de ajustar por sexo y nivel educacional, se asoció

significativamente con ser fumador diario (OR=3,5; IC 95%: 2,3-5,3) y con tener alta dependencia nicotínica (OR=5,1; IC 95%: 2,7-9,5). Después de los 20 años, los pacientes con esquizofrenia, tuvieron unas tasas de iniciación al fumar diario significativamente más altas que entre los controles.

Los pacientes refirieron efectos subjetivos en una proporción significativamente mayor que los controles (excepto para la sociabilidad). La principal razón por la que fumar que más distinguió a los pacientes de los controles fue la tranquilidad (OR=3,6; IC 95%: 1,5-8,5).

Entre los consumidores de cafeína, consumían una alta cantidad (>200 mg/día) el 64% (94/147) de los pacientes con esquizofrenia y el 36% (73/204) de los controles ($\chi^2=27,2$; gl=1; $p<0,001$). Beber una alta cantidad de cafeína fue más frecuente entre sujetos con esquizofrenia, entre los fumadores y entre los sujetos mayores de 37 años.

Conclusiones

El consumo habitual de drogas ilegales (cannabis o cocaína) se asocia a morbilidad psíquica inespecífica. La alta dependencia nicotínica se asocia tanto a morbilidad psíquica inespecífica como a antecedentes de intento de suicidio. La alta dependencia nicotínica podría ser expresión de una vulnerabilidad individual a padecer psicopatología.

La vulnerabilidad a padecer esquizofrenia puede estar asociada con un riesgo mayor de convertirse en fumador diario.

Fumar parece tener efectos distintos en los pacientes con esquizofrenia, independientemente del nivel de dependencia nicotínica. La reducción de la ansiedad (tranquilidad) fue el efecto subjetivo más frecuente, tanto en los pacientes como en el grupo control, y, entre las razones por las que fumar, la que más distingue a los primeros de los segundos.

El consumo de cafeína fue menos frecuente entre pacientes con esquizofrenia que en el grupo control. Sin embargo, entre los consumidores, el consumo intenso se asoció significativamente con la esquizofrenia. Parte de esta asociación podría explicarse por la asociación entre la esquizofrenia y el fumar.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 APECTOS HISTÓRICOS Y SOCIALES DEL TABACO

El consumo de tabaco tiene su origen en la cultura maya. Los estudios arqueológicos demuestran que este pueblo dio al fumar un carácter religioso y ceremonial. Se han hallado imágenes de sacerdotes fumando en actitud de adoración al sol para augurar buenas cosechas (Pascual y Vicéns, 2004).

Los mayas comerciaban tabaco por todo el golfo de México incluyendo Cuba, República Dominicana, Jamaica, etc. Algunos de estos pueblos no sólo emplearon el tabaco con fines rituales, sino que llegaron a utilizarlo por los efectos supuestamente medicinales que se derivaban de la planta. Estos indígenas estaban convencidos de que la enfermedad era producida por un mal espíritu que se apoderaba del enfermo y sólo podía ser expulsado de él mediante el humo del tabaco. También lo utilizaron simplemente por placer o como estimulante en situaciones adversas (Pascual y Vicéns, 2004).

Hacia finales del siglo XII, los aztecas invadieron el territorio maya y asimilaron la costumbre de fumar tabaco. Sin embargo, dieron al fumar un carácter más social que religioso, ya que lo más importante del consumo se centró en la magnificencia y el refinamiento de los utensilios del fumar. Los aztecas conservaron esta costumbre hasta la llegada de los españoles a

principios del siglo XVI (Brosse, 1990).

El tabaco fue uno de los descubrimientos que hicieron los marineros españoles a su llegada al nuevo mundo. Uno de ellos (Rodríguez de Jerez) introdujo el hábito de fumar en España. En 1510 Francisco Hernández Boncalo de Toledo (1514-1587) perteneciente a la Corte de Felipe II, trajo por primera vez semillas de tabaco a Europa. En el resumen de su obra “*Quatro libros de naturaleza y virtudes de los árboles, plantas y animales de la Nueva España*”, se describen las propiedades terapéuticas del tabaco en el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo el asma. Este personaje era dueño de una gran finca situada cerca de la ciudad de Toledo, conocida por el nombre de "los cigarrales" porque en aquella época sufrían invasiones estivales de plagas de cigarras. Por este motivo, algunos historiadores piensan que el nombre de cigarro tal vez provenga de los cigarrales de Toledo donde por primera vez el tabaco vio la luz en el Viejo Mundo. Sin embargo, otros creen que la palabra proviene de una forma de consumo mediante la cual la hoja del tabaco era envuelta por hojas de mazorcas secas de maíz, adquiriendo aspecto de langosta o "cigarrón". Por último, los más eruditos creen que el vocablo proviene de la palabra maya con que se designaba al tabaco: "sillar". De ahí evolucionó a "cillar", posteriormente a "cigar" y por fin a "cigarro". Lo que sí parece claro es el origen de la palabra tabaco que proviene del artilugio que los indígenas usaban para la combustión de las hojas secas, el cual tenía forma de Y, con una extremidad bifurcada que se introducía en la nariz, y a la que denominaban *tubaco*.

El médico Nicolás Monardes divulgó las propiedades curativas del tabaco en su obra “*Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales*” (1565-1574), editada en Sevilla en 1580, en la que describe minuciosamente las propiedades curativas del tabaco.

En 1561, el diplomático Jean Nicot introdujo el tabaco en Francia. Por eso, la planta lleva su nombre genérico (*Nicotiana*). A Inglaterra llegó en 1585 por medio del navegante Sir Francis Drake, mientras que el explorador inglés Sir Walter Raleigh inició en la corte isabelina la costumbre de fumar tabaco en pipa (Martínez Llamas, 1982).

El consumo de tabaco se fue difundiendo por toda Europa a lo largo del siglo XVI. Más tarde, el tabaco llegó - llevado por los marineros - a China, a Japón y a la costa occidental de África. Este hábito se puso de moda y se extendió entre todo tipo de gentes; las de un nivel cultural más alto usaban la pipa y las de un nivel cultural más bajo, el rollo de hojas como precursor del cigarro puro. Al principio fueron los frailes los que se aficionaron a plantar tabaco en las huertas cerradas de sus conventos y luego lo utilizaban con fines ornamentales y medicinales. Así, el hecho de que el tabaco se cultivara preferentemente en estos lugares cerrados, llevó más tarde a dar el nombre de estancos a los comercios donde debían venderse (Pascual y Vicéns, 2004).

Durante los siglos XVII y XVIII comenzó la fabricación de cigarros y la producción de rapé, una mezcla de tabaco triturado, almendras amargas

(ricas en cianuro) y nuez moscada. En 1758 se inauguró en Sevilla la primera fábrica de tabaco con el nombre de “La Real Fábrica de Tabacos de Sevilla”, convirtiéndose en la mayor construcción industrial del mundo.

A finales del siglo XIX, en Carolina del Norte (EEUU), comienza a secarse el tabaco, mediante el uso de altas temperaturas. Al incinerarse la nicotina se fragmenta en pequeñas partículas, que atraviesan los alvéolos, lo que posibilita que pueda absorberse rápidamente una gran cantidad de nicotina tras inhalación profunda, algo que no era posible con las preparaciones anteriores (Rubio Valladolid y Santo-Domingo Carrasco, 2004).

A principios del siglo XX, el consumo de tabaco se extendió rápidamente por todas los niveles culturales. Algunos investigadores comenzaron a estudiar los factores asociados al incremento de la mortalidad entre los consumidores de tabaco. En 1956, Hill y Doll publicaron en el *British Medical Journal* los resultados de sus investigaciones sobre la asociación existente entre el cáncer de pulmón y el tabaco. A principios de esa década se produjo un incremento considerable de la prevalencia de cáncer de pulmón. Hill y Doll (1956) diseñaron un estudio en el que incluyeron varios factores posiblemente relacionados. Los resultados indicaron que el factor que se asociaba con mayor claridad era el uso del tabaco fumado.

En 1965 aparecen los primeros informes institucionales (*Surgeon*

General, Royal Collage of Physicians, Organización Mundial de la Salud) que indicaban que el tabaco era la primera causa de muerte evitable, que estaba relacionado de forma clara con el cáncer, la bronquitis y otras enfermedades, y que el hábito se mantenía debido a la capacidad adictiva de la nicotina.

Doll *et al.* (2004) estudiaron una muestra de médicos británicos (n=34439) y realizaron un seguimiento a lo largo de 50 años (1951-2001). Se observó que los fumadores murieron en promedio 10 años antes que los no fumadores.

En los últimos años se ha producido una mayor concienciación en países occidentales, tanto entre la población como entre las autoridades y se han establecido restricciones legales a la publicidad y al consumo de tabaco en lugares públicos. En Europa, se ha conseguido una estabilización del consumo y en Estados Unidos se ha conseguido una importante reducción.

1.2 SALUD PSÍQUICA Y CONSUMO DE TABACO

Fumar es más frecuente en personas con trastornos psiquiátricos, tal como describieron Hughes *et al.* (1986). Hay evidencias de relación entre el fumar y los sujetos con depresión, ansiedad, alcoholismo y trastornos psicóticos (Glassman, 1993; Degenhardt *et al.*, 2001a; Farrell *et al.*, 2001; Breslau *et al.*, 2004). En un reciente estudio realizado en población general de Chile (Araya *et al.*, 2007) se encontró que, tras controlar por posibles factores de confusión como el consumo de alcohol o de drogas ilegales, el fumar se asociaba de forma significativa con tener algún trastorno mental. Las personas con morbilidad psiquiátrica experimentan una sintomatología de abstinencia más intensa; es menos probable que dejen de fumar y es más probable que recaigan (Becoña y Vázquez, 1999). Igualmente estas personas tienen una probabilidad un 30% más alta de haber aumentado el consumo de tabaco con respecto al año previo (Ismail *et al.*, 2000). El 41% de los fumadores norteamericanos presentaban un trastorno psiquiátrico en el mes previo a una entrevista (Lasser *et al.*, 2000). Grant *et al.* (2004) determinaron que el 70% de los cigarrillos consumidos en Estados Unidos correspondían a individuos con diagnóstico de dependencia nicotínica o de algún trastorno psiquiátrico según criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV). Comenzar a fumar antes de los 13 años parece ser un marcador de riesgo de mayor psicopatología en el futuro (Upadhyaya *et al.*, 2002). No sólo el fumar sino también la alta dependencia nicotínica se asocia a los trastornos mentales graves (Farrell *et al.*, 2001; de León *et al.*, 2002a; Schmitz *et al.*, 2003, Chandra *et al.*, 2005).

Hakko *et al.* (2006) estudiaron una muestra de pacientes psiquiátricos adolescentes y hallaron que tener una alta dependencia nicotínica se asociaba significativamente con tener algún trastorno por consumo de sustancias y con diversos trastornos de conducta.

La prevalencia más alta del fumar se ha observado entre los enfermos con esquizofrenia (Hughes *et al.*, 1986; de Leon *et al.*, 1995; Diwan *et al.*, 1998; de Leon y Díaz, 2002; Llerena *et al.*, 2003; de Leon y Díaz, 2005; Gurpegui *et al.*, 2005; Barnes *et al.*, 2006). Un metanálisis realizado por de Leon y Díaz (2005) mostró una asociación significativa a nivel mundial entre tener esquizofrenia y fumar diariamente (promedio ponderado de las OR de 5,3).

Los pacientes con trastorno bipolar han sido menos estudiados en cuanto a consumo de tabaco; sin embargo también parecen presentar una prevalencia más alta que la población general, tal como se ha observado en Álava (51% vs. 33%; González-Pinto *et al.*, 1998) y en Israel (43% vs. 27%; Itkin *et al.*, 2001). La prevalencia de fumadores diarios en pacientes con trastorno bipolar de Estados Unidos fue estimada en el 31% (Waxmonsky *et al.*, 2005) o en el 38% (Ostacher *et al.*, 2006), lo cual contrasta con la encontrada en población general de ese país, que es del 23% (Kalman *et al.*, 2005). Waxmonsky *et al.* (2005) encontraron además que los pacientes que habían tenido mayor número de episodios depresivos o maníacos o aquellos que tenían una sintomatología depresiva o maniaca más intensa se asociaban significativamente con ser fumadores. Igualmente

Ostacher *et al.* (2006) demostraron que haber sido fumador entre pacientes con trastorno bipolar se asoció con sufrir el primer episodio maniaco o depresivo a una edad más temprana, con presentar una sintomatología más intensa y con una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos y de historia previa de intentos de suicidio.

La prevalencia de depresión mayor en fumadores es más elevada que en no fumadores; la depresión se suele asociar a una mayor dependencia nicotínica, a mayor consumo de cigarrillos al día y a mayor dificultad para dejar de fumar (Glassman, 1990; Kendler *et al.*, 1993; Glassman *et al.*, 2001; Dierker *et al.*, 2002). En un estudio reciente (Wiesbeck *et al.*, 2008) se halló una prevalencia de depresión mayor del 23% entre los fumadores diarios, del 6% entre los que nunca habían sido fumadores y del 14% entre los que habían sido fumadores alguna vez. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En un estudio longitudinal (Breslau *et al.*, 1993c) se observó que tener antecedentes de depresión mayor incrementaba el riesgo de tener un nivel más alto de dependencia nicotínica. Becoña y Miguez (2004) encontraron una asociación significativa entre el fumar y la sintomatología depresiva en niños de 11 a 16 años. También existe relación entre el trastorno distímico y fumar al menos un paquete diario (Dierker *et al.*, 2002).

También se ha observado una mayor prevalencia de fumadores entre quienes padecen trastorno de pánico que entre sujetos de la población general y parece que el fumar aumenta el riesgo de trastorno de pánico,

pero no viceversa (Breslau y Klein, 1999; Johnson *et al.*, 2000); además el fumar 20 ó más cigarrillos en la adolescencia se asocia a mayor riesgo de agorafobia y de trastorno de ansiedad generalizada unos años después (Johnson *et al.*, 2000).

Diversos estudios han encontrado una asociación significativa entre el fumar y la conducta suicida en población psiquiátrica (Tanskanen *et al.*, 1998; Malone *et al.*, 2003; Oquendo *et al.*, 2004; Riala *et al.*, 2007a; Rihmer *et al.*, 2007) y en población general (Breslau *et al.*, 2005; Tanskanen *et al.*, 2000).

En cuanto a rasgos de personalidad (temperamentales) el fumar se asocia a puntuaciones elevadas en la dimensión Búsqueda de Novedad (BN) del *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) de Cloninger, la dimensión Evitación de Daño (ED) correlaciona con la intensidad de la adicción, especialmente en las mujeres (Pomerleau *et al.*, 1992). Además, en pacientes con esquizofrenia se ha observado asociación entre puntuación alta en Búsqueda de Novedad y consumo de tabaco y de cafeína (Van Ammers *et al.*, 1997); esta asociación con el tabaco no se confirmó en un posterior estudio español, en el que sí se encontró correlación entre neuroticismo medido con el *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) y el número de cigarrillos diarios (Herrán *et al.*, 2000). En un reciente estudio (Gurpegui *et al.*, 2007a) se confirmó, mediante regresión logística, que la dimensión de Búsqueda de Novedad se asoció de forma significativa al consumo intenso de cafeína, tras controlar el posible factor de confusión de

fumar. Igualmente la dimensión de Búsqueda de Novedad se asoció al fumar diario y al consumo intenso de tabaco, tras controlar el posible factor de confusión del consumo de cafeína. Ya había sido descrita antes la relación del fumar con el neuroticismo (Breslau *et al.*, 1993b), así como también con la “dureza de carácter” o psicoticismo (Eysenck, 1983). Rondina *et al.* (2007) encontraron que los fumadores tienden a ser más extrovertidos, ansiosos e impulsivos y muestran más procesos de neuroticismo y psicoticismo que los exfumadores o que los no fumadores.

Fumar también se asocia al abuso de alcohol y de drogas ilegales (Hughes, 1996; Degenhardt *et al.*, 2001b; Schmitz *et al.*, 2003; de Leon *et al.*, 2007b). Se ha observado que el tratamiento del alcoholismo puede facilitar el dejar de fumar (Sobell *et al.*, 1996). El consumo de tabaco se asocia al de cafeína (Istvan y Mattarazo, 1984; de Leon *et al.*, 2003b; Gurpegui *et al.*, 2007a), asociación que en parte puede ser explicada por factores genéticos (Hettema *et al.*, 1999). Los fumadores consumen más cafeína que los no fumadores (Swanson *et al.*, 1994), y tienen concentraciones plasmáticas de cafeína más bajas que los no fumadores que ingieren la misma cantidad (de Leon *et al.*, 2003b).

Por otro lado, el consumo de otras sustancias adictivas se asocia a morbilidad psiquiátrica. Está bien documentado que la dependencia alcohólica se asocia con trastornos psicóticos, afectivos y de ansiedad (Kessler *et al.*, 1997; Degenhardt *et al.*, 2001a; Farrell *et al.*, 2001). Igualmente, en investigaciones previas se ha asociado el consumo o la

dependencia de drogas ilegales con trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (Agosti *et al.*, 2002; Farrell *et al.*, 2001), pero no en todas (Degenhardt *et al.*, 2001a). En un estudio longitudinal de 15 años de seguimiento, se demostró que el abuso de cannabis es un factor de riesgo de depresión (Bovasso, 2001). El consumo de cannabis puede precipitar el desarrollo de psicosis en personas que son vulnerables a padecer un trastorno psicótico (Van Os *et al.*, 2002). Una reciente revisión sistemática de estudios longitudinales mostró como el cannabis se asociaba a un riesgo mayor de sufrir trastorno psicótico en el futuro, de forma dosis dependiente. Sin embargo, la asociación con otros trastornos psiquiátricos fue menos evidente (Moore *et al.*, 2007).

El consumo de unas sustancias adictivas se relaciona con el de otras. La dependencia alcohólica se asocia intensamente con el consumo o la dependencia de cannabis (Degenhardt *et al.*, 2001b; Agosti *et al.*, 2002), con la alta dependencia nicotínica (John *et al.*, 2003) y con el consumo de cafeína (Amit *et al.*, 2004). El consumo o la dependencia del cannabis incrementa la probabilidad de consumo y de dependencia de tabaco, alcohol, hipnóticos, estimulantes y opioides (Degenhardt *et al.*, 2001b).

1.3 ESQUIZOFRENIA Y CONSUMO DE TABACO

Numerosos estudios, realizados en diversos países, demuestran constantemente una asociación entre el fumar tabaco y la esquizofrenia. La prevalencia del consumo de tabaco entre pacientes con esquizofrenia es muy superior al de la población general (Hughes *et al.*, 1986; de Leon *et al.*, 1995; Diwan *et al.*, 1998; de Leon y Díaz, 2002; Llerena *et al.*, 2003; de Leon y Díaz, 2005; Gurpegui *et al.*, 2005; Barnes *et al.*, 2006). Aunque otras enfermedades psiquiátricas - como los trastornos afectivos - se asocian al fumar, la asociación entre la esquizofrenia y el fumar parece ser más intensa. Esto puede apreciarse en la Figura 1 (Hughes *et al.*, 1986; Carvajal *et al.*, 1989; Arias-Horcajadas *et al.*, 1997; Tanskanen *et al.*, 1998; de Leon *et al.*, 2002a; Poirier *et al.*, 2002).

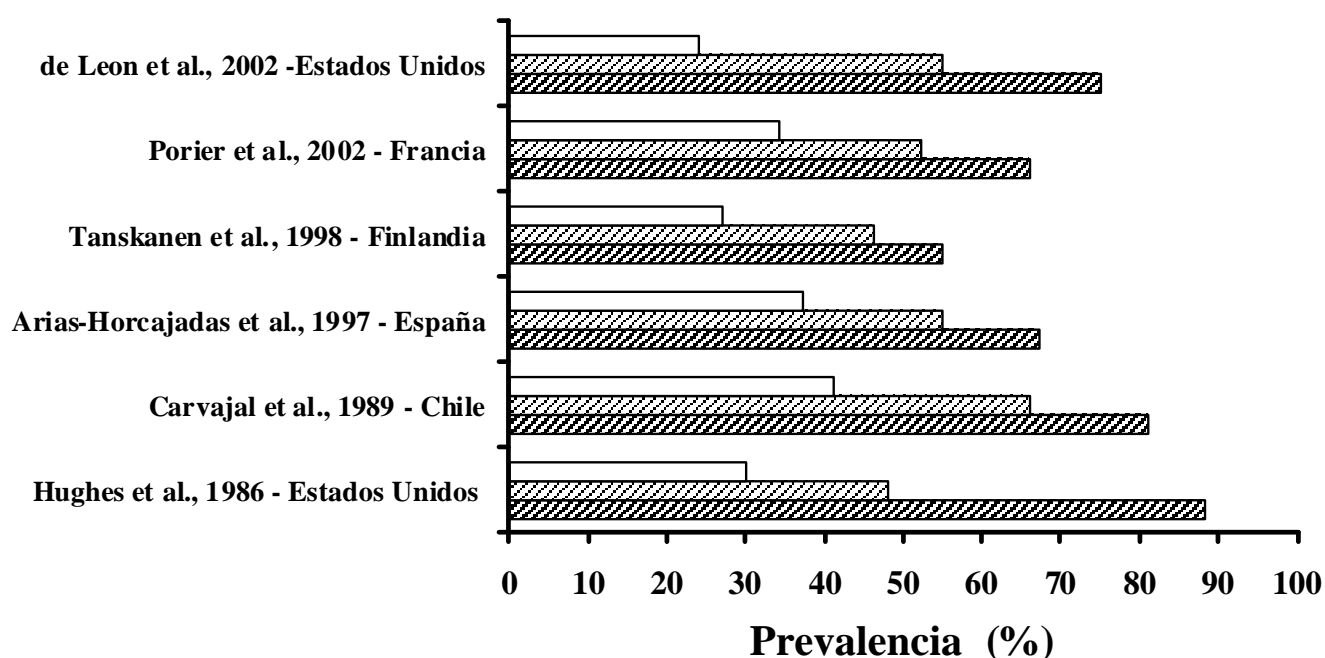


Figura 1. Ejemplo de algunos estudios que contrastan la prevalencia del fumar en enfermos con esquizofrenia (////), en pacientes con otros trastornos psiquiátricos graves (///) y en la población de referencia (barras vacías)

1.3.1 Algunas definiciones

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

Fumador actual. Las encuestas realizadas en la población general habitualmente incluyen al fumador diario y al fumador ocasional o no diario, refiriéndose a cualquiera de ellos como “fumador actual” (*current smoker*). En la población general, los fumadores no diarios son una minoría, generalmente menos del 5% (Shiffman, 1989). Los fumadores no diarios son excepcionales entre los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, los artículos que describen el fumar actual en pacientes con esquizofrenia, sin especificar a qué tipo de fumador se refieren, es muy probable que incluyan fundamentalmente sólo a fumadores diarios.

Alta Dependencia nicotínica. La alta dependencia nicotínica explica que los fumadores persistan en fumar diariamente para evitar síntomas de abstinencia. El DSM-III y sus revisiones posteriores (así como las entrevistas epidemiológicas DIS y CIDI) definen alta dependencia nicotínica de una manera relativamente compleja; estas definiciones no son utilizadas extensamente y no se han utilizado en ningún estudio publicado sobre el fumar en la esquizofrenia. El Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica - FTND - (Heatherton *et al.*, 1991) es una herramienta alternativa

para el diagnóstico y la cuantificación de la dependencia nicotínica, posiblemente la medida más usada. El FTND está compuesto por seis elementos y su puntuación total se extiende de 0 a 10; la alta dependencia nicotínica es definida como una puntuación igual o superior a 6 (Fagerström *et al.*, 1996). Dos elementos del FTND, cuya suma se denomina *Índice del Fumar Intenso* (Heatherton *et al.*, 1998), reflejan bien (de Leon *et al.*, 2003a) la dependencia nicotínica: el ítem 1, que determina el tiempo desde el despertar hasta el primer cigarrillo del día, y el ítem 4, que determina el número de cigarrillos fumados por día; ambos se puntúan de 0 a 3.

Fumador intenso. Otra manera de describir el consumo de tabaco consiste en contabilizar el número de cigarrillos fumados diariamente. Muchos estudios consideran fumador intenso (*heavy smoker*) a quien consume 30 o más cigarrillos al día (Calabresi *et al.*, 1991; de Leon *et al.*, 1995; de Leon *et al.*, 2002a; Llerena *et al.*, 2003); otros estudios, a quien consume 20 o más (McCreadie, 2002; Srinivasan y Thara, 2002). Otros especifican “más de 30” (de Leon *et al.*, 2002b) o “más de 20” (Herrán *et al.*, 2000), siguiendo la estratificación del elemento 4 del FTND; y algunos, más de 25 cigarrillos (Ziedonis *et al.*, 1994).

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

o los porcentajes de quienes dejan de fumar.

1.3.2 Epidemiología

El haber sido fumador diario alguna vez y el fumar actual están influidos por el sexo y por factores socioculturales y económicos. Por ejemplo, actualmente en Estados Unidos, el fumar actual se asocia a los niveles de educación bajos, tanto entre los hombres como entre las mujeres (de Leon *et al.*, 2002b). En contraste, en algunos países europeos (por ejemplo, España y Francia), el fumar actual se asocia a los niveles de educación bajos entre los hombres pero a altos entre las mujeres (Poirier *et al.*, 2002). En algunos países no occidentales el factor económico es crucial, puesto que muchas personas no pueden permitirse comprar tabaco; y en muchos de estos países es extraordinariamente raro que una mujer fume. Hay que recordar que hace algunas décadas el que una mujer fumase también era raro en las sociedades de Estados Unidos y de Europa. Por lo tanto, no es posible estudiar la asociación de la esquizofrenia con el fumar entre las mujeres de algunos países, puesto que no están expuestas al inicio del consumo (Martínez-Ortega *et al.*, 2004).

1.3.2.1 Fumadores actuales

En un metaanálisis realizado por de Leon y Díaz (2005) se estudiaron 7593 pacientes con esquizofrenia a partir de 42 estudios realizados en 20 países. Este análisis confirmó que la prevalencia de

fumadores entre los pacientes con esquizofrenia (el 64% eran fumadores actuales) era sensiblemente más alta que entre individuos de la población general, sin importar país. El promedio ponderado de las OR fue de 5,3 (IC 95%: 4,9-5,7). Al distinguir por sexo, se observó que de un total de 3634 varones con esquizofrenia de 18 países diferentes, el 71% eran fumadores actuales. Comparando con los varones de la población general, 29 de las 32 OR fueron significativamente mayores que 1. El promedio ponderado de las OR fue de 7,2 (IC 95%: 6,1-8,3). Y de un total de 2106 mujeres con esquizofrenia de 15 países diferentes, el 44% eran fumadoras actuales. Comparando con las mujeres de la población general, 20 de las 25 OR fueron significativamente mayores que 1. El promedio ponderado de las OR fue de 3,3 (IC 95%: 3,0-3,6). Así, a nivel mundial, la posibilidad de que un hombre con esquizofrenia sea fumador actual es 7,2 veces más grande que la posibilidad para un hombre de la población general. Para una mujer con esquizofrenia, la posibilidad es 3,3 veces más grande que para una mujer de la población general (de Leon y Díaz, 2005).

Aunque el fumar tabaco se asocia a los trastornos psiquiátricos no esquizofrénicos, su asociación con la esquizofrenia puede ser significativamente más fuerte (Hughes *et al.*, 1986; de Leon *et al.*, 1995; Diwan *et al.*, 1998; Llerena *et al.*, 2003; de Leon *et al.*, 2002a; de Leon *et al.*, 2002b; Ucok *et al.*, 2004; Gurpegui *et al.*, 2005; Barnes *et al.*, 2006). En el metaanálisis de de Leon y Díaz (2005), se compararon la proporción de fumadores actuales entre pacientes con esquizofrenia y pacientes psiquiátricos con otro diagnóstico. De un total de 18 OR, 14 fueron

mayores de 1; y el OR calculado uniendo la información de todos los estudios fue de 1,9 (IC 95%: 1,7-2,1). Así, a nivel mundial, la posibilidad de que un paciente con esquizofrenia sea fumador actual es alrededor de dos veces mayor que la posibilidad para un paciente con otro diagnóstico grave. Pocos estudios (de Leon *et al.*, 1995; de Leon *et al.*, 2002a; Llerena *et al.*, 2003) han aplicado regresión logística para controlar el efecto de posibles variables de confusión, tales como dosis de antipsicóticos suministrados, edad, sexo, duración de hospitalización, raza, uso de alcohol u otras drogas, y presencia de comportamiento polidíptico. La conclusión es que la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia sean fumadores actuales continúa siendo alrededor de dos veces mayor que la de los pacientes con otros trastornos psiquiátricos graves, después de controlar el efecto de posibles variables de confusión.

1.3.2.2 Alta dependencia de la nicotínica entre fumadores

Se ha definido la alta dependencia nicotínica como una puntuación en el FTND mayor o igual que 6 (Shiffman, 1989; de Leon *et al.*, 2002a). Usando esta definición, de Leon *et al.* (2002a) compararon fumadores incluidos en muestras de pacientes con esquizofrenia con fumadores de muestras de la población general de Estados Unidos y de España. En ambos países, los pacientes con esquizofrenia fumadores muestran una prevalencia de alta dependencia nicotínica significativamente más alta que los fumadores de la población general. Sin embargo, ni en uno ni en otro país se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de alta

dependencia nicotínica entre los fumadores con esquizofrenia y los fumadores con trastornos afectivos. Es decir, que los fumadores con esquizofrenia es más probable que presenten alta dependencia nicotínica que los fumadores de la población general, pero no que los fumadores con trastornos afectivos.

1.3.2.3 Abandono del fumar

Muchos clínicos coinciden en que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultad para dejar de fumar. La proporción de fumadores que dejan de fumar es más pequeña entre los pacientes con esquizofrenia que entre la población general (de Leon y Díaz, 2005). La tasa de abandono del fumar (definida como la proporción de individuos que han fumado alguna vez que no fuman actualmente) para los pacientes con esquizofrenia es del 11%, en contraste con la de la población general, que oscila entre el 14% y el 49% (de Leon y Díaz, 2005).

La prevalencia de abandono del fumar entre los pacientes psiquiátricos en general, es significativamente menor que en la población general (de Leon *et al.*, 2007a). Aunque hay una tendencia a que los pacientes con esquizofrenia tengan una prevalencia de abandono menor que los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos, sólo un estudio ha alcanzado una diferencia significativa (Srinivasan y Thara, 2002). En el mismo metaanálisis (de Leon y Díaz, 2005), se calcula que la probabilidad de que un fumador con esquizofrenia deje de fumar es aproximadamente la

mitad que la de un fumador con otra enfermedad mental grave. Sin embargo, al estratificar por sexo se pierde la significación en las mujeres. En resumen, no parecen existir hallazgos que demuestren que, entre los trastornos psiquiátricos, la esquizofrenia tenga un efecto específico en la ausencia de abandono del fumar (de Leon *et al.*, 2007a).

1.3.3 Aspectos fisiopatológicos

1.3.3.1 Efectos farmacológicos de la nicotina en el cerebro

El efecto reforzante de la nicotina podría ser explicado por la liberación de dopamina. Estudios en animales (Drew *et al.*, 2000) y en humanos *in vivo* (Salokangas *et al.*, 2000) muestran que tras la administración aguda de nicotina, se produce una liberación de dopamina en la corteza prefrontal. Los estudios experimentales de cómo fuman las personas, bajo los efectos de un agonista (apomorfina) o de un antagonista (haloperidol) dopaminérgicos (Caskey *et al.*, 2002), también sugieren que la dopamina es importante para explicar los efectos reforzantes de la nicotina.

Sin embargo, se ha confirmado que la nicotina administrada crónicamente tiene un efecto opuesto a su administración aguda, es decir, disminuye la liberación subcortical de dopamina, posiblemente debido al desarrollo de tolerancia y a desensibilización de los receptores nicotínicos (Goodman *et al.*, 1991). El consumo crónico de nicotina provoca además un incremento de los receptores nicotínicos en el cerebro, pero

probablemente no funcionales (Collins y Marks, 1989; Rang y Dale, 1992; Adler *et al.*, 1993).

Obviamente estos datos en estudios *in vitro* y en animales no han podido ser confirmados en pacientes con esquizofrenia, por la falta de métodos para estudiarlos *in vivo*, pero han sido utilizados para desarrollar la teoría de la automedicación.

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

Los contenidos del humo del tabaco (particularmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos) producen un incremento de la actividad enzimática en los microsomas hepáticos y de otros tejidos (Rang y Dale, 1992; Holder *et al.*, 1994; Holden, 1995). Dentro de los citocromos P450, el fumar aumenta la síntesis del citocromo P450 1A2 - CYP1A2 - (Stimmel y Falloon, 1983; Lavin *et al.*, 1996), lo cual se traduce en un aumento del metabolismo de varios medicamentos como la teofilina, el propranolol, algunos antidepresivos tricíclicos y algunos antipsicóticos (Stimmel y Falloon, 1983; Lavin *et al.*, 1996; Flórez, 1994). Se requieren mayores dosis de estos medicamentos para alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos (Flórez, 1994; Salokangas *et al.*, 1997) y tras suspender el consumo de tabaco se aprecia en unas semanas un incremento progresivo de los niveles plasmáticos de estos medicamentos (McCarthy, 1994; McEvoy *et al.*, 1995a; McEvoy *et al.*, 1995b). La cafeína es un ejemplo de

sustancia dependiente de la isoenzima CYP1A2 para su metabolismo.

El fumar también aumenta la actividad de algunas enzimas de glucuronización (de Leon, 2003). El metabolismo de muchos de los antipsicóticos típicos, como el haloperidol y las fenotiazinas, aumenta con el fumar, ya que son metabolizados por el CYP1A2 o por las enzimas de glucuronización. Dentro de los atípicos, olanzapina y clozapina serían sensibles a la inducción enzimática producida por el fumar. El metabolismo de risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol no serían sensibles a los efectos del fumar (de Leon, 2004). De hecho, en los estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia, los fumadores reciben de manera consistente dosis más altas de antipsicóticos que los no fumadores (de Leon *et al.*, 1995; Ziedonis *et al.*, 1994; Gurpegui *et al.*, 2000; de Leon *et al.*, 2002b). Se ha podido calcular que la dosis de neurolépticos requerida por los fumadores es un 30% mayor que la de los no fumadores; y, a pesar de ello, se ha encontrado que utilizan menos dosis de anticolinérgicos (Lavin *et al.*, 1996). Parece que, aunque los fumadores reduzcan sus niveles de antipsicóticos al fumar, los psiquiatras (tal vez sin advertirlo) corrigen automáticamente prescribiéndoles dosis más altas. Para explorar la solidez de esta observación, se revisaron los datos de 831 pacientes que tomaban antipsicóticos típicos en dos hospitales de Filadelfia (Díaz y de Leon, 2002). En el primer hospital, la media (\pm DE) de los equivalentes de clorpromazina en fumadores fue de 716 (\pm 686) mg/día, significativamente mayor que los 460 (\pm 514) de los no fumadores. En el segundo hospital, los fumadores recibían 911 (\pm 876) mg/día, dosis significativamente mayores

que los 688 (\pm 730) mg/día de los no fumadores. Para comprobar que estas diferencias no se debían a variables de confusión (hospital, duración de la hospitalización, edad del diagnóstico de esquizofrenia, uso de antipsicóticos de alta potencia o de depósito), un ANOVA demostró que el efecto del fumar era significativo.

Hay bastantes datos sobre el efecto del fumar en las dosis o en los niveles plasmáticos de clozapina. En promedio, el fumar disminuye a dos tercios los niveles plasmáticos de la clozapina (de Leon, 2004). De hecho, existen varios casos publicados de efectos secundarios en pacientes con niveles de clozapina elevados después de dejar de fumar (McCarthy, 1994; Oyewumi, 1998; Skogh *et al.*, 1999). Los datos sobre el efecto del fumar en los niveles plasmáticos de olanzapina son más limitados, pero también parece que el fumar disminuye a dos tercios los niveles plasmáticos de olanzapina (de Leon, 2004). Se ha publicado el caso de un paciente con efectos secundarios de olanzapina después de dejar de fumar (Zullino *et al.*, 2002). Curiosamente, en un estudio de 522 pacientes que tomaban olanzapina, el fumar no se asoció a tomar dosis altas de olanzapina (Botts *et al.*, 2004); las dosis en los fumadores eran de 15,1 (\pm 7,2) mg/día, muy similares a las de los no fumadores [15,1 (\pm 7,4)]. En ese estudio dos factores fundamentales influyeron en la dosis de olanzapina: el diagnóstico de esquizofrenia y la duración de la hospitalización. El efecto del fumar sobre el metabolismo de la olanzapina no pudo detectarse en el hospital, probablemente debido a la amplia ventana terapéutica de la olanzapina y a la manera de prescribir de los médicos (Botts *et al.*, 2004).

1.3.3.3 Efectos de los antipsicóticos sobre el fumar

Muchos de los pacientes con esquizofrenia fuman, y muchos de ellos fuman mucho; la mayoría de los ellos toman antipsicóticos. Por tanto, se podría pensar que los antipsicóticos podrían estar asociados al fumar y al fumar mucho. Respecto al fumar, hay que recordar que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia empiezan a fumar antes de empezar a recibir antipsicóticos. Además, al comparar los pacientes con esquizofrenia con otros pacientes graves de hospitales psiquiátricos, la asociación entre los antipsicóticos y el fumar o entre los antipsicóticos y el fumar mucho, desaparece al controlar estadísticamente el efecto de la asociación entre el fumar y la esquizofrenia (de Leon *et al.*, 1995, 2002a; Llerena *et al.*, 2003).

Algunos estudios pequeños sugieren que los antipsicóticos típicos se asocian a mayor intensidad en el fumar (McEvoy *et al.*, 1995a; McEvoy *et al.*, 1995b) y a mayor dificultad para dejar de fumar (George *et al.*, 2000). Algunos estudios con limitaciones sugieren que el tratamiento con clozapina se asociaría a modestas disminuciones en el fumar (McEvoy *et al.*, 1995b; George *et al.*, 1995). En un estudio en el que se determinaron los niveles de cotinina en 38 pacientes con esquizofrenia fumadores (incluido en un estudio doble-ciego de clozapina después de tomar haloperidol), no se pudo detectar ningún efecto de la clozapina en el nivel medio de cotinina de la muestra (de Leon *et al.*, 2005); obviamente, este estudio negativo no descarta que en algunos sujetos, la clozapina pueda asociarse a disminuciones modestas del fumar.

1.3.4 Tratamiento

El tratamiento de la dependencia nicotínica en la esquizofrenia está dificultado por dos grandes obstáculos: los clínicos que tratan pacientes con esquizofrenia parecen poco interesados en el tema del dejar de fumar y los pacientes con esquizofrenia parecen poco motivados para hacerlo (Hall *et al.*, 1995). De hecho, el fumar es una de las pocas cosas con las que los pacientes con esquizofrenia parecen disfrutar y por la que están dispuestos a hacer esfuerzos. Todo esto dificulta la realización de estudios del dejar de fumar en la esquizofrenia.

Una revisión de 24 estudios, que abordan el impacto de las estrategias para dejar de fumar en muestras de personas con enfermedad mental o trastornos adictivos, muestra que la mayoría de las intervenciones combinaban la medicación con la psicoeducación (El-Guebaly *et al.*, 2002). Aún cuando los estudios no son suficientemente uniformes como para permitir un meta-análisis, las prevalencias de abandono registradas entre los pacientes con trastornos psiquiátricos son similares a las de la población general. Cabía esperar peores resultados de las estrategias para dejar de fumar entre los pacientes psiquiátricos debido a la sospecha de que en esta población podría darse una “auto-medicación” con tabaco. Sin embargo, entre los pacientes psiquiátricos las prevalencias de abandono a los 12 meses después del tratamiento, parecen ser sólo ligeramente más bajas que las de las muestras no psiquiátricas. De los 24 estudios, ocho incluyen exclusivamente pacientes con esquizofrenia, entre quienes se observa que,

tras tratamiento, las prevalencias globales de abandono del fumar, oscilan entre el 35% y el 56 %. George *et al.* (1995) encontraron una prevalencia de abandono del fumar del 16,7 % para los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos y del 7.4 % para los pacientes en tratamiento con antipsicóticos convencionales.

Otros estudios en pacientes con esquizofrenia (Evins *et al.*, 2001, 2005; Weiner *et al.*, 2001) han examinado la eficacia, la tolerancia y la seguridad del tratamiento anti-tabáquico mediante el uso combinado de psicoterapia y farmacoterapia. Sugieren que el tratamiento con bupropion asociado a terapia cognitivo-conductual puede facilitar la reducción del hábito tabáquico en pacientes con esquizofrenia, a la vez que estabiliza los síntomas psiquiátricos. El tratamiento con bupropion es eficaz y seguro en pacientes con esquizofrenia fumadores para conseguir la abstinencia del tabaco (George *et al.*, 2002; Dervaux y Laqueille, 2007).

Addington (1998) evaluó la eficacia de una terapia de grupo para la deshabituación tabáquica en individuos con esquizofrenia. El programa incluía refuerzos positivos, aprendizaje y práctica de conductas alternativas y de estrategias para reducir la ansiedad. Se estudiaron 50 pacientes con esquizofrenia no internados, que fueron sometidos a siete sesiones de terapia de grupo. El 42% de los pacientes dejaron de fumar al final de las sesiones; el 16% permanecían abstinentes a los 3 meses, y el 12% a los seis meses; estos cambios fueron estadísticamente significativos.

La administración de antipsicóticos atípicos (risperidona u olanzapina) combinada con parches de nicotina incrementa de manera notable el índice de abandono del fumar (55.6% en el grupo de antipsicóticos atípicos frente al 22.2% en el grupo de los típicos), que se refleja en un cambio significativo en los niveles del monóxido de carbono (George *et al.*, 2000).

En otro estudio (Roll *et al.*, 1998) se evaluó la influencia de un refuerzo monetario para conseguir la abstinencia del consumo de tabaco en adultos con esquizofrenia. Se incentivó a los sujetos del estudio con una gratificación económica en semanas alternas. La abstinencia fue perceptiblemente mayor durante la intervención, lo que indica que este tipo de actuación es factible para tratar el abuso de sustancias en individuos con esquizofrenia.

Para acabar sería bueno recordar que los clínicos que tratan de ayudar a los pacientes con esquizofrenia a dejar de fumar necesitan tener un planteamiento muy flexible (McChargue *et al.*, 2002), y si la abstinencia no es posible, el objetivo puede ser la reducción del fumar.

1.4 ESQUIZOFRENIA Y CONSUMO DE CAFEÍNA

1.4.1 La cafeína

La cafeína es la sustancia psicoactiva más frecuentemente consumida en el mundo (O'Brien, 1996). La proporción de consumidores habituales de cafeína es superior a la de consumidores de alcohol y muy superior a la de consumidores de tabaco. El 85% de la población en Estados Unidos consume cafeína regularmente y el consumo medio diario es de 200-250 mg (Sawynok, 1995). En el Reino Unido, este consumo alcanza los 350-620 mg (Rihs *et al.*, 1996). Una cuarta parte de la población general y la mitad de quienes padecen enfermedades psiquiátricas consumen regularmente más de 500 mg de cafeína diarios (Kruger, 1996).

La cafeína se consume principalmente en bebidas, ya sea como un componente natural o como un aditivo. El café preparado contiene aproximadamente 100 mg de cafeína por taza, el café instantáneo 60 mg, el té 45 mg y una lata de refresco 50 mg (Paton y Beer, 2001). Además existen numerosos fármacos y alimentos que contienen cafeína.

1.4.1.1 Farmacocinética

La cafeína se absorbe rápidamente tras su administración oral y tiene una vida media de entre 2.5-4.5 horas. Es muy liposoluble y se hallan concentraciones superiores en el cerebro que en el plasma. La cafeína se

metaboliza a paraxantina, teobromina, y teofilina mediante la acción de la enzima CYP1A2, que es inducida por el tabaco, la carbamacepina y la comida carbonizada; e inhibida por fármacos como la cimetidina y los anticonceptivos orales (Clementz y Dailey, 1988). Aunque el polimorfismo genético del CYP1A2 no ha sido demostrado todavía, existe una variación interindividual marcada en la capacidad para metabolizar la cafeína. Un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos (Kaplan *et al.*, 1997) halló que las vías metabólicas se saturan con dosis orales entre 250 y 500 mg, lo que origina incrementos exponenciales en las concentraciones plasmáticas y una vida media prolongada.

1.4.1.2 Efectos farmacológicos

La cafeína inhibe a la fosfodiesterasa y bloquea los receptores para adenosina A1 y A2. La adenosina es un modulador de la señal intracelular que reduce la excitabilidad celular. En el sistema nervioso central la adenosina inhibe la liberación de acetilcolina, de GABA, de glutamato, de dopamina, de noradrenalina y de serotonina. A dosis muy altas, la nicotina inhibe la unión de las benzodiazepinas a su receptor. La administración crónica de nicotina conduce a la regulación a la alta de los receptores 5HT1, 5HT2, nicotínicos, muscarínicos y de GABA, y a la regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos (Sawynok, 1995).

Los efectos producidos por la cafeína incluyen la estimulación cardíaca, la relajación del músculo liso, el incremento en la secreción de

ácidos gástricos y la acción analgésica (Kruger, 1996). Una dosis de 250 mg de cafeína produce efectos beneficiosos subjetivos como euforia y tranquilidad, mientras que 500 mg producen efectos desagradables como tensión, ansiedad, irritabilidad e inquietud (Kaplan *et al.*, 1997). Dosis orales de 600 mg/día o mayores conducen a un síndrome denominado “cafeinismo”, caracterizado por ansiedad, insomnio, agitación psicomotriz, excitación, nerviosismo, discurso circunstancial, taquicardia y diuresis (Sawynok, 1995), y en ocasiones *delirium* o psicosis (Clementz y Dailey, 1988). Todos estos síntomas desaparecen a las 48 horas de la última ingesta de cafeína.

Se ha descrito también un síndrome de abstinencia a la cafeína. En los consumidores crónicos de cantidades moderadas, la abstinencia repentina provoca cefalea en un 50% y fatiga, humor deprimido y ansiedad en al menos un 10% (Silverman *et al.*, 1992). Una amplia cantidad de otros síntomas, como menor rendimiento, náuseas, irritabilidad, disforia y “*craving*”, pueden también aparecer (Bruce *et al.*, 1992). Estos síntomas aparecen en las primeras 12-24 horas, con un pico entre las 20-48 horas y pueden durar hasta una semana.

Las diferencias interindividuales en la cantidad de cafeína consumida y la tolerancia a sus efectos pueden estar, al menos en parte, determinadas genéticamente, posiblemente a través de variaciones en los receptores de adenosina o en el metabolismo de la cafeína (Kendler y Prescott, 1999).

1.4.2 Factores asociados al consumo de cafeína en la esquizofrenia

Es bien sabido que los pacientes con esquizofrenia consumen regularmente grandes cantidades de cafeína. Schneier y Siris (1987) sugirieron que la esquizofrenia podía asociarse con un consumo de cafeína aumentado. Desde entonces, se han realizado investigaciones esporádicas en las que se han visto que algunos pacientes hospitalizados tendían a realizar conductas inusuales como comer café (Benson y David, 1986; Zaslove *et al.*, 1991) o que tenían un empeoramiento de sus síntomas después de una ingesta aumentada de cafeína (Mikkelsen, 1978; Hyde 1990; Zaslove *et al.*, 1991; Kruger 1996). Hay varios estudios transversales que sugieren que el consumo de cafeína es alto en pacientes con esquizofrenia (Tabla 1). Uno de nuestros estudios recientes (Gurpegui *et al.*, 2006) mostró que el consumo de cafeína en pacientes con esquizofrenia fue menor que en los controles. Sin embargo, entre los consumidores de cafeína, beber una alta cantidad de cafeína (>200 mg/día) se asoció de forma significativa con tener esquizofrenia. Por el contrario, en un estudio más reciente, Strassnig *et al.* (2006) encontraron que el consumo de cafeína (medida a partir de las bebidas cafeinadas y de la dieta) era mayor en pacientes con esquizofrenia que en la población general.

1.4.2.1 Sintomatología de la esquizofrenia

La cafeína puede incrementar la neurotransmisión dopaminérgica y de esta manera potencialmente exacerbar los síntomas psicóticos

(Benowitz, 1990; Kruger 1996; Donovan y DeVane 2001). Sin embargo, algunas investigaciones han sugerido que agonistas selectivos de adenosina pueden tener un papel beneficioso en el tratamiento de la esquizofrenia (Ferre 1997; Dixon *et al.*, 1999). Missak (1991) propuso que alguna sustancia endógena parecida a la cafeína podría estar disminuida en la esquizofrenia.

Lucas *et al.* (1990) administraron cafeína intravenosa en dosis de 10 mg/kg a pacientes con esquizofrenia que habían estado abstinentes de cafeína durante 6 semanas, y hallaron un incremento del 33% en las puntuaciones en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) de 10 de los 13 pacientes. Los pacientes se pusieron más eufóricos y desorganizados, pero menos deprimidos, anérgicos y aislados socialmente.

En este sentido, la cafeína podría ser consumida para combatir los síntomas negativos, la disforia o los efectos sedantes de los fármacos antipsicóticos. Estas observaciones experimentales se ven confirmadas por diversos informes de casos sobre el empeoramiento de los síntomas psicóticos asociados con el consumo de cafeína, y sobre la reducción de las agresiones tras la retirada de bebidas con cafeína (Hyde, 1990). De Freitas y Schwartz (1979) comunicaron que la reducción en la ingesta de cafeína en 14 pacientes crónicos en una sala cerrada originó un descenso en la hostilidad, en la irritabilidad y en la suspicacia.

También existen trabajos que contradicen estas informaciones. Roczapski *et al.* (1989) encontraron que la retirada de la cafeína no tenía

ningún efecto en 100 pacientes con esquizofrenia crónica que recibían altas dosis de fármacos antipsicóticos y eran simultáneamente consumidores de grandes cantidades de cafeína. Del mismo modo, Mayo *et al.* (1993) no hallaron cambios en los síntomas de ansiedad, depresión o psicosis en 26 pacientes con esquizofrenia crónica a los que se sustituyó su té y café por productos descafeinados, en un estudio cruzado doble-ciego. Este estudio llevó a sus autores a concluir que no había justificación para retirar la cafeína de las salas psiquiátricas de larga estancia. Un estudio más reciente (Gurpegui *et al.*, 2004) mostró que el consumo de cafeína en pacientes con esquizofrenia no se asoció ni a la sintomatología esquizofrénica ni a la dosis de antipsicóticos administrada.

1.4.2.2 Medicación antipsicótica

Parece ser que los grandes consumidores de cafeína requieren mayores dosis de antipsicóticos que los no consumidores (Hyde, 1990). Rhis *et al.* (1996) encontraron que de 98 pacientes con esquizofrenia ingresados de manera consecutiva, aquellos que recibían fármacos antipsicóticos, consumían más cafeína antes y durante la hospitalización que los pacientes de otros grupos diagnósticos. Los enfermos más crónicos consumían más cafeína. Los autores sugirieron que la “boca seca” (como efecto secundario de los fármacos antipsicóticos) podría desempeñar un papel, al menos parcial, en el incremento de la ingesta de líquido, o bien que el café bebido podría ser una manera de estructurar el día.

Existen diversas explicaciones posibles. Primero, la cafeína puede exacerbar directamente los síntomas psicóticos, posiblemente mediante el incremento en la liberación de catecolaminas. Por ejemplo, la euforia y el aumento de la ideación irrelevante pueden presentarse como una desorganización del pensamiento y conducir a incrementar la dosis de antipsicóticos prescrita. Segundo, es posible que la cafeína interfiera con el efecto antipsicótico de los tratamientos farmacológicos. Esto puede estar indirectamente mediado a través del bloqueo de los receptores de adenosina, lo que daría como resultado un aumento en la unión de la dopamina a los receptores postsinápticos D2 (Akhondazeh *et al.*, 2000). En apoyo de esta teoría Akhonzadeh *et al.* (2000) han demostrado que el agonista A-2 dipridamol puede aumentar el efecto de los antipsicóticos. Tercero, se ha informado de que mezclas de bebidas que contienen cafeína y fármacos antipsicóticos forman un precipitado insoluble *in vitro* (Kaplan *et al.*, 1997), aunque Hughes *et al.* (1988) encontraron que el consumo de cafeína tuvo efectos mínimos en los niveles de antipsicóticos séricos.

La cafeína puede también estar involucrada en interacciones farmacológicas significativas. Hagg *et al.* (2000) encontraron que el consumo de 400 mg o más de cafeína por día en 12 voluntarios no fumadores aumentó los niveles séricos de clozapina en un 19% por término medio. La explicación más probable es la inhibición competitiva del CYP1A2 por la cafeína. El CYP1A2 también ha sido involucrado en el metabolismo de la olanzapina, fluvoxamina, imipramina y clorimipramina, de manera que se esperaría un efecto similar de la cafeína sobre los niveles

plasmáticos de estos fármacos.

1.4.2.3 Consumo de tabaco

Los fumadores consumen más cafeína que los no fumadores (Swanson *et al.*, 1994). Los fumadores tienen una concentración plasmática de cafeína que es dos o tres veces menor que los no fumadores que consumen la misma cantidad de cafeína (de Leon *et al.*, 2003b) y tienen una concentración plasmática de cafeína incrementada tras el cese del consumo de tabaco (Benowitz *et al.*, 1989). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos hallados en el tabaco, parecen ser inductores del CYP1A2, principal ruta metabólica de la cafeína (Bertz y Granneman, 1997).

En ratas, el consumo crónico de cafeína acelera la toma de nicotina auto-administrada y la retirada de la cafeína, provoca una disminución de la toma de nicotina (Shoaib *et al.*, 1999). Tanto la cafeína como la nicotina producen estimulación psicomotora, pero a través de sistemas de neurotransmisores distintos. Los efectos de la nicotina parecen estar asociados al sistema mesolímbico dopaminérgico, mientras que los efectos de la cafeína se asocian al antagonismo de los receptores A2 para la adenosina. Estos receptores están localizados en las mismas neuronas postsinápticas que los receptores dopaminérgicos D2. Los receptores para la adenosina modulan la función dopaminérgica mediante la regulación de la liberación de dopamina en las neuronas presinápticas (Kim y Palmiter, 2003). Junto a esto, es posible que la cafeína tenga alguna propiedad

agonista dopaminérgica, incluyendo acciones agonistas en los receptores D1 (Ferre *et al.*, 1991; Casas *et al.*, 2000).

La alta cantidad de cafeína ingerida entre pacientes con esquizofrenia puede ser debida a la alta prevalencia del fumar entre estos pacientes. Bozikas *et al.* (2004) determinaron metabolitos de cafeína en orina y en saliva en dos grupos de pacientes con esquizofrenia (uno de fumadores y otro de no fumadores). Encontraron que los fumadores tenían una cantidad de metabolitos significativamente mayor que en no fumadores. En el estudio de Gurpegui *et al.* (2004), la ingesta media de cafeína en los 147 pacientes que la consumían fue 1,3 mg/kg/día en los no fumadores, 2,7 en los fumadores ligeros y 3,4 en los fumadores intensos. Strassnig *et al.* (2006) determinaron una correlación entre la cantidad de cafeína ingerida y el número de cigarrillos consumidos por los pacientes con esquizofrenia. Igualmente, Gurpegui *et al.* (2007b) encontraron que entre los consumidores de cafeína (tanto pacientes como controles), beber una alta cantidad de cafeína (>200 mg/día) se asoció de forma significativa con fumar.

1.4.2.4 El consumo de alcohol

La ingesta de alcohol parece que se asocia con el consumo de cafeína y, por consiguiente, es un potencial factor de confusión en los estudios sobre la cafeína (Itsvan y Matarazzo, 1984; Hughes, 1996; Hays *et al.*, 1998). El consumo intenso de cafeína es asociado con el consumo intenso

de alcohol, pero la asociación parece ser más débil (Itsvan y Matarazzo, 1984). Los pacientes con historia actual o pasada de abuso o dependencia de alcohol refieren grandes consumos de cafeína. Junto a estos estudios epidemiológicos, algunos estudios con animales de experimentación sugieren que la administración de cafeína se asocia con un incremento del consumo de alcohol. La cafeína podría disminuir los efectos sedativos del alcohol, pero no hay un acuerdo acerca de este problema (Hughes, 1996). Un estudio indagó la relación entre el consumo de alcohol y de cafeína y la sintomatología depresiva, y se vio que los alcohólicos no diferían de otros pacientes psiquiátricos en el consumo de cafeína (Leibenluft *et al.*, 1993).

1.4.2.5 La polidipsia

La polidipsia es una conducta frecuente entre los pacientes internados a largo plazo en hospitales psiquiátricos (de Leon *et al.*, 1994; de Leon 1996; de Leon *et al.*, 2002a). Estos pacientes pueden beber grandes volúmenes de bebidas cafeinadas si tienen acceso a ellas. En un estudio de 89 pacientes con esquizofrenia en seguimiento durante 5 años, Koczapski *et al.* (1989) encontraron 7 pacientes con una clara intoxicación por cafeína de los cuales 3 también tenían polidipsia con intoxicación por ingesta excesiva de agua. La intoxicación por agua estuvo presente solamente en los consumidores de cafeína más intensos.

Por tanto, la alta prevalencia de bebedores de alcohol, de fumadores y de sujetos polidípsicos entre pacientes con esquizofrenia puede contribuir

la asociación entre la esquizofrenia y el consumo de cafeína. Sin embargo, la literatura no proporciona entrevistas sistemáticas sobre el consumo de cafeína en pacientes con esquizofrenia controlando los efectos del fumar o del consumo de alcohol.

Tabla 1. Estudios previos que describen la prevalencia del consumo de cafeína y la cantidad de cafeína consumida en pacientes con esquizofrenia

Autor	País	n	Tipo de paciente	% Consumo de cafeína	% Consumo intenso de cafeína	%Consumo de tabaco
Furlong, 1975	Canadá	48	Pacientes con esquizofrenia hospitalizados	No referido	44 (>2 tazas de café/día)	No referido
		106	Otros hospitalizados		48 (>2 tazas de café/día)	
		67	Controles		57 (>2 tazas de café/día)	
Winstead, 1976	Hospital Military USA	24	Psicóticos hospitalizados	No referido	46 (>5 tazas de café/día)	No referido
		111	Otros hospitalizados		21 (>5 tazas de café/día)	
Test <i>et al.</i> , 1989	USA	25	Pacientes con esquizofrenia no hospitalizados	84	No referido	97 fumadores
Hamera <i>et al.</i> , 1995	USA	17	Pacientes con esquizofrenia no hospitalizados	100	No referido	94 fumadores
El-Guebaly y Hodgins, 1992	Canadá	108	Pacientes con esquizofrenia no hospitalizados	90	No referido	61 fumadores
Mayo <i>et al.</i> , 1993	Inglaterra	26	Pacientes con esquizofrenia hospitalizados	100	96 (>250 mg/día)	No referido
Rihs <i>et al.</i> , 1996	Alemania	21	Pacientes con esquizofrenia hospitalizados	No referido	81 (>250 mg/día)	No referido
		78	Otros hospitalizados		64 (>250 mg/día)	
Arias-Horcajadas <i>et al.</i> , 1997	España	56	Pacientes con esquizofrenia no hospitalizados	51	No referido	67 fumadores

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El autor de la presente Tesis Doctoral se ha amparado en el Artículo 27 de las Normas Regulatoras de los Estudios del Tercer Ciclo y del Título de Doctor por la Universidad de Granada (aprobada por el Consejo de Gobierno, el 26 de septiembre de 2005) que determina lo siguiente: “Asimismo, podrá constituir la Tesis Doctoral, el reagrupamiento en una memoria de trabajos de investigación publicados por el doctorando. En esta modalidad, la tesis debe contener: resumen, introducción, justificación y objetivos; discusión conjunta de los resultados obtenidos en los distintos trabajos, conclusiones y perspectivas; referencias y anexo de los artículos publicados. Asimismo, se podrán contemplar resultados que no hayan sido publicados. En tal caso, dichos resultados se incluirán siguiendo el formato tradicional de una publicación”. En concreto, el doctorando ha optado por realizar un reagrupamiento de diversos trabajos publicados en torno a la línea de investigación sobre patología dual.

La morbilidad psiquiátrica se asocia al consumo de sustancias, en especial del tabaco, tanto en población general como en población psiquiátrica, con particular relevancia en la esquizofrenia. Teniendo en cuenta que el consumo de tabaco es la primera causa de muerte prevenible en países occidentales, resulta prioritario tener una mejor comprensión de las variables implicadas en el consumo de tabaco, lo cual puede contribuir a un manejo más adecuado de las intervenciones sobre cesación tabáquica, tanto en pacientes psiquiátricos como en la población general.

El objetivo principal de estos estudios ha sido doble: 1) análisis comparativo entre pacientes con esquizofrenia (n=250) y sujetos sin patología psiquiátrica grave (controles; n=290) de diversas variables relacionadas con el consumo de tabaco y de otras sustancias; y 2) entre sujetos sin patología psiquiátrica grave (n=290): a) estimar la prevalencia del consumo de diversas sustancias y su relación con la salud psíquica; y b) comparar variables asociadas al fumar diario con aquellas asociadas a la alta dependencia nicotínica.

Objetivos específicos:

1. Estimar la prevalencia del consumo de café, tabaco, alcohol y drogas ilegales en una muestra de población “no psiquiátrica” de la ciudad de Granada, así como evaluar la posible relación entre dicho consumo y el estado de salud psíquica.

2. Estudiar la relación del consumo de tabaco, y del grado de dependencia nicotínica, valorada por el *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND), así como de cafeína, de alcohol y de drogas ilegales, con la salud psíquica, evaluada con la versión española del *General Health Questionnaire* (GHQ-28).

3. Comparar variables asociadas al fumar diario con aquellas asociadas a la alta dependencia nicotínica, tales como edad de comienzo del fumar diario, morbilidad psiquiátrica, conducta suicida, ejercicio físico

y consumo de cafeína, alcohol y drogas ilegales.

4. Análisis comparativo entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sin patología psiquiátrica grave (controles) de las variables relacionadas con:

- Consumo de tabaco: prevalencia de fumadores actuales y de ex-fumadores, grado de dependencia nicotínica, edad de comienzo del fumar diario, efectos subjetivos percibidos por el fumar y principal razón por la que fumar.
- Consumo asociado de otras sustancias: de cafeína y de cantidad elevada de cafeína (>200 mg/día) entre quienes la consumen; de alcohol y su consumo perjudicial; y de drogas ilegales.

3. SUJETOS Y MÉTODO

3.1 Muestra de pacientes con esquizofrenia

La muestra de pacientes con esquizofrenia, recogida por la doctora María del Carmen Aguilar en los años 1996 y 1997, incluyó 250 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, 191 de ellos procedentes de dos Equipos de Salud Mental de Distrito (Granada Norte-Cartuja y Granada Sur-Zaidín) y 59 procedentes de la Unidad de Rehabilitación Ambulatoria (URA).

El tamaño de la muestra se calculó partiendo de una población estimada de 1000 pacientes con esquizofrenia, que eran atendidos en los servicios psiquiátricos de la ciudad de Granada. Con una prevalencia esperada de tabaquismo del 80% (de León *et al.*, 1995), una precisión de ± 5 y un nivel de confianza del 99%, se obtuvo un tamaño de muestra de 230 pacientes. Se incluyeron pacientes que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia, psicopatológicamente estables, y que acudían a controles periódicos en los Equipos de Salud Mental de Distrito o se hallaban participando en programas de la Unidad de Rehabilitación Ambulatoria.

De los 268 pacientes que fueron abordados, se negaron a participar 18 (porcentaje de rechazo del 6,7%). Se incluyeron por tanto 250 pacientes, de los cuales, 92 (37%) procedían del Equipo de Salud Mental Granada-Sur (Zaidín), 99 (40%) procedían del Equipo de Salud Mental Granada-Norte (Cartuja), y 59 (24%) de la Unidad de Rehabilitación Ambulatoria (URA).

Los tres centros pertenecen al Servicio Andaluz de Salud (SAS) y están localizados en la ciudad de Granada.

3.1.1 Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de esquizofrenia documentado en la historia clínica del paciente, y que cumpla además los criterios diagnósticos para esquizofrenia de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1995).
2. Pacientes que acuden a controles periódicos en los servicios ambulatorios de salud mental o que se hallen participando en programas de la unidad de rehabilitación también ambulatoria.
3. Pacientes psicopatológicamente estables o compensados.

3.1.2 Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico psiquiátrico diferente a esquizofrenia.
2. Psicopatológicamente en estado de descompensación aguda.
3. Cualquier encefalopatía asociada (post-traumática, endócrina, infecciosa, etc.)

3.1.3 Instrumentos y procedimiento para la recogida de datos

Se recogieron los datos mediante entrevista; la participación fue voluntaria, y una vez que el paciente o su tutor legal firmara el consentimiento informado (anexo 7), tras leer una nota sobre las características generales del estudio y el interés científico de su participación. A cada paciente se le entrevistó a solas o en compañía de un familiar (en el caso de que acudiera acompañado de algún familiar al control médico). Este estudio fue aprobado en su momento por el respectivo Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Cecilio (anexo 6).

Además de la entrevista, se revisaron las historias clínicas. Se recogieron datos de filiación, edad de inicio de la enfermedad, número de hospitalizaciones, psicopatología, efectos extrapiramidales y consumo de otras sustancias psicoactivas (diferentes al tabaco) y, al final de la entrevista, la medicación psicotrópica actual del paciente y las características cualitativas, cuantitativas y efectos subjetivos del consumo de tabaco.

La recogida de datos se realizó en dos períodos. La primera muestra, de 149 pacientes, fue recogida desde octubre de 1996 hasta enero de 1997; y la segunda muestra, de los restantes 101 pacientes, fue recogida desde octubre hasta diciembre de 1997.

La psicopatología se recogió por medio de la Escala de Síndromes Positivo y Negativo de la esquizofrenia (PANSS; Kay *et al.*, 1987; versión española de Peralta y Cuesta, 1994a, 1994b); los signos de parkinsonismo, por medio de la Escala de Simpson y Angus (1970); los movimientos disquinéticos, por medio de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS; Guy, 1976; Munetz y Benjamin, 1988); la acatisia, por medio de la Escala de Acatisia de Barnes (Barnes, 1989); la severidad de la adicción del paciente a la nicotina, por medio del Test de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina (FTND; Heatherton et al., 1991).

En los últimos 101 pacientes se aplicó además la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD; Zigmond y Snaith, 1983); y se solicitó al paciente una muestra de saliva para la determinación de los niveles de cotinina (principal metabolito de la nicotina), mediante la técnica de RIA.

Durante la entrevista se practicaron las siguientes evaluaciones, acerca del consumo de tabaco:

- Cuestionario de información general y específica

Cuestionario elaborado por los investigadores, con el fin de evaluar las variables para las cuales no existe una escala pre-establecida; consta de 30 preguntas, a través de las cuales se obtienen datos de filiación, edad de inicio de la enfermedad, número de hospitalizaciones, características cualitativas y cuantitativas del consumo de tabaco, consumo de otras

substancias psicoactivas y medicación psicotrópica que tomaba en el momento de la entrevista el paciente.

- Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica (FTND)

Este test (Heatherton et al., 1991) consta de seis preguntas, cada una de las cuales puntúa de forma diferente; la puntuación total (suma de las seis parciales) permite clasificar la dependencia nicotínica en leve o severa según esté por debajo o por encima de la línea de corte de ≥ 6 (Fagerström *et al.*, 1996).

3.2 Muestra de sujetos sin patología psiquiátrica grave

La muestra de pacientes sin patología psiquiátrica grave, recogida por el autor de la presente Tesis Doctoral, incluyó 290 sujetos que acudieron a un centro de salud de la ciudad de Granada perteneciente al sistema sanitario público. Esta muestra de conveniencia se extendió hasta llegar a incluir 100 fumadores diarios. Este estudio fue aprobado en su momento por el Comité Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Cecilio (anexo 6).

3.2.1 Criterios de inclusión:

1. Pacientes y acompañantes mayores de 18 años, que acudieron al centro de salud “Postigo Velutti” de la ciudad de Granada. Se realizó un análisis estratificado según la edad, con la intención de equiparar los datos

obtenidos de esta muestra con la de pacientes con esquizofrenia. Así, las frecuencias de edad fueron las siguientes:

- a) Entre 18 y 34 años: 121 sujetos (41,7%)
- b) Entre 35 y 50 años: 102 sujetos (35,2%)
- c) Entre 51 y 65 años: 41 sujetos (14,1%)
- d) Entre 66 y 84 años: 26 sujetos (9%)

2. Personal del centro de salud.

Finalmente 58% fueron pacientes, 34% acompañantes y 8% personal del centro de salud.

3.2.2 Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico psiquiátrico de esquizofrenia o de trastorno bipolar, según los criterios diagnósticos recogidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1995).

2. Retraso mental o patología neurológica grave y manifiesta.

Se excluyeron 3 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 1 con trastorno bipolar. Por tanto, en total hubo 294 participantes.

3.2.3 Instrumentos y procedimiento para la recogida de datos

Se recogieron los datos mediante entrevista. A cada participante se le leyó una nota sobre las características generales del estudio y el interés científico de su participación (anexo 7), tras la cual el sujeto daba su consentimiento.

La recogida de la muestra se llevó a cabo desde septiembre de 2002 hasta marzo de 2003.

- Cuestionario de información general y específica

Cuestionario elaborado por los investigadores, con el fin de evaluar las variables para las cuales no existe una escala pre-establecida (anexo 8).

- Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica (FTND)

- Cuestionario CAGE

Test de *screening* de alcoholismo. El término “CAGE” hace referencia a las 4 preguntas que lo componen en inglés: *Cut-down*, *Annoyed*, *Guilty*, *Eye-opener* (pensar en reducir el consumo, enfadarse por la crítica, sentirse culpable y beber por la mañana para aliviar la tensión). Cada respuesta afirmativa se puntúa con 1. Una

puntuación superior a 2 proporciona una sensibilidad del 74% y una especificidad del 91% (Buchsbaum *et al.*, 1991).

- *General Health Questionnaire (GHQ-28)*

Test de *screening* diseñado para detectar trastornos psíquicos en la población general (Goldberg y Hillier, 1979). El GHQ-28, que puede ser utilizado en adolescentes y adultos de cualquier edad, no es diagnóstico, pero puede utilizarse para detectar trastornos. Este cuestionario está bien fundamentado y es objetivo; lo emplean una amplia variedad de profesionales, incluidos médicos generales, psiquiatras, psicólogos y otros terapeutas. Hay distintas versiones: GHQ-60, GHQ-30, GHQ-28 y GHQ-12. Hemos escogido el GHQ-28 porque es la versión más útil para objetivos de investigación. Incluye 4 subescalas que representan dimensiones de sintomatología: síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, disfunción social y depresión. El cuestionario se refiere fundamentalmente a dos tipos principales de fenómenos: la incapacidad para seguir llevando a cabo las funciones normales y la aparición de nuevos fenómenos del tipo de malestar psíquico. En nuestro estudio hemos usado la versión española del GHQ-28 (Lobo *et al.*, 1986). Los sujetos que obtuvieron una puntuación superior a 6 fueron definidos como probables casos psiquiátricos (“casos”). Este punto de corte proporciona una sensibilidad de 77-89% y una especificidad de 86-90% (Goldberg *et al.*, 1997; Lobo *et al.*, 1986).

Para el cálculo de los mg de cafeína hemos usado la fórmula de Paton y Beer (2001): 100 mg por taza de café, 45 mg por taza de té y 30 mg por botellín de refresco. Basándonos en los datos del consumo de cafeína en población general (Barone *et al.*, 1996), hemos definido consumo intenso de cafeína como el consumo de al menos 200 mg de cafeína por día. En cuanto al consumo excesivo de alcohol, tomando como referencia los trabajos de Vila Corcoles *et al.* (1993), hemos optado por establecer un punto de corte distinto para las mujeres y para los hombres siguiendo una relación 2:3. De esta forma consideramos consumo excesivo cifras superiores a 30 g/día para los varones y 20 g/día para las mujeres.

Para evaluar los efectos subjetivos del fumar, los sujetos tenían que responder “sí” o “no” a sentirse animado, tranquilo, alerta, más concentrado, más ágil y más sociable. Para examinar la principal razón por la que fumar, los sujetos tenían que responder a la pregunta “¿Por qué fuma?”, seleccionando una de las siguientes opciones: placer, tranquilidad, necesidad, vicio, costumbre, distracción y no sabe.

3.3 Diseño de la investigación

Con la muestra sin patología psiquiátrica grave, se realizó un estudio descriptivo transversal. Se ha elegido este estudio por tres razones:

- a. Da una descripción de la magnitud y el alcance del problema, es

decir, da una "fotografía" de la situación en un momento dado.

b. Permite identificar casos (sujetos con puntuación en el test de salud psíquica por encima del punto de corte) y no casos (sujetos con puntuación en el test de salud psíquica por debajo del punto de corte); y con ello se puede hacer un análisis de las posibles asociaciones existentes, es decir, se le puede aplicar un análisis de "casos y controles" con los datos obtenidos.

c. Su coste es bajo.

Entre la muestra sin patología psiquiátrica grave y la muestra de pacientes con esquizofrenia se realizó un estudio de casos y controles.

3.4 Análisis estadístico

Para las variables continuas y ordinales se calculó la media y la desviación estándar, así como la mediana y el intervalo inter-cuartílico (IIQ). En el caso de que las puntuaciones presentaran varianzas desiguales, en su comparación estadística se utilizó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney (para dos grupos), o *H* de Kruskal-Wallis (para más de dos grupos). Las variables cualitativas se analizaron mediante tablas de contingencia, de las que se obtuvo la *odds ratio* (OR) de prevalencia, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En los casos en que una de las frecuencias de la característica considerada fuera cero, se utilizó el

riesgo relativo (RR). Para estimar la significación estadística se aplicó la prueba de χ^2 en su versión de Mantel-Haenszel; en los casos en que una de las frecuencias de la característica estudiada fuera menor de cinco, se aplicó el test exacto de Fisher de dos colas. Se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

Para comparar la edad de comienzo del fumar diario (*Age of Onset of Daily Smoking*, AODS) en las dos poblaciones, la de pacientes con esquizofrenia y la de los controles, se utilizaron curvas de riesgo (hazard) acumulado. Para verificar la observación de que las tasas de iniciación al fumar diario de las dos cohortes eran diferentes dentro de algún rango de edad, se utilizaron pruebas log-rank. Con estas pruebas se examinaron la diferencia entre las curvas hazard acumuladas de las dos cohortes. Para hacer ajustes por una posible variable de confusión, como el sexo, también se hizo una prueba log-rank estratificada controlando dicha variable.

4. RESULTADOS

4.1 Muestra de sujetos sin patología psiquiátrica grave

4.1.1 Salud psíquica y consumo de sustancias

La muestra incluyó a 113 varones y a 177 mujeres. La edad media fue de 40 años ($\pm 15,1$). En la Tabla 2 se muestra información sobre características demográficas, consumo de sustancias y morbilidad psiquiátrica.

La prevalencia de fumadores diarios fue del 34,5% (100/290) y la prevalencia de alta dependencia nicotínica fue del 9% (27/290; entre fumadores, 27/100 ó 27%). El 62% (179/290) habían probado el tabaco alguna vez en su vida y el 55,5% (161/290) habían sido fumadores diarios alguna vez en su vida (“*ever smokers*”), de los cuales el 21% (61/290) no fumaban en la actualidad (ex-fumadores). Entre los *ever smokers*, la edad media en la que consumieron el primer cigarrillo fue de 16,3 años y la edad media en la que comenzaron a consumir diariamente fue de 17,7 años.

La prevalencia de consumo de cafeína fue del 70% (204/290); 76% (86/113) para los varones y 67% (119/177) para las mujeres. El 19% (55/290) consumían diariamente más de 200 mg de cafeína.

La prevalencia de consumo de alcohol fue del 59% (171/290). El

9,7% (28/290) eran bebedores intensos.

Tabla 2. Distribución (%) de distintas variables de acuerdo con el sexo.

	Total		Varones		Mujeres		Análisis*		
	N=290		N=113		N=177		χ^2	gl	p
	n	%	n	%	n	%			
Nivel de estudios							2,06	2	0,36
Universitarios	141	(49)	60	(53)	81	(46)			
Secundarios	78	(27)	30	(27)	48	(27)			
Primarios o inferior	71	(24)	23	(20)	48	(27)			
Estado civil							4,34	2	0,11
Solteros	120	(41)	54	(48)	66	(37)			
Casados	136	(47)	50	(44)	86	(49)			
Viudos/Divorciados/Separados	34	(12)	9	(8)	25	(14)			
Consumo de tabaco							15,88	2	<0,001
Nunca fumadores	129	(44,5)	35	(31)	94	(53)			
Ex-fumadores	61	(21)	34	(30)	27	(15)			
Fumadores actuales	100	(34,5)	44	(39)	56	(32)			
Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)							4,11	2	0,13
0**	216	(75)	78	(69)	138	(78)			
1-5	47	(16)	20	(18)	27	(15)			
≥6	27	(9)	15	(13)	12	(7)			
Consumo excesivo de cafeína (>200 mg/día)							0,03	2	0,86
	55	(19)	22	(19)	33	(19)			
Consumo de alcohol (g/día)							35,01	4	<0,001
0	118	(41)	34	(30)	84	(47)			
1-10	91	(31)	31	(27)	60	(34)			
11-20	43	(15)	19	(17)	24	(14)			
21-30	18	(6)	10	(9)	8	(4)			
>30	20	(7)	19	(17)	1	(1)			
Consumo de drogas ilegales	34	(12)	19	(17)	15	(9)	4,63	1	0,031
No práctica de ejercicio físico	127	(44)	39	(35)	88	(50)	6,48	1	0,011
GHQ-28 >6	84	(29)	24	(21)	60	(34)	5,37	1	0,020
Consumo de psicofármacos	49	(17)	16	(14)	33	(19)	0,99	1	0,32
Intento de suicidio previo	12	(4)	6	(5)	6	(3)	0,64	1	0,42

*Chi cuadrado de Pearson **Incluidos no fumadores

En la puntuación del CAGE sólo un 1,4 % (4/290) puntuaban por encima de 2, lo cual contrasta con el 6,2% (18/290) que referían haber tenido alguna vez problemas con el alcohol.

La prevalencia de consumo habitual de drogas ilegales (al menos una vez por semana) fue del 11,7% (34/290). El 11,5% (33/290) consumían cannabis; 16% (18/113) entre los varones y 8,5% (15/177) entre las mujeres. El 4,5% (13/290) consumían cannabis diariamente. Entre los que fumaban cannabis se halló un promedio de 10,7 unidades (“porros”) por semana. En cuanto a la cocaína, consumían un 2,8% (8/290); 6 varones y 2 mujeres.

La prevalencia de morbilidad psiquiátrica (GHQ-28 >6) fue del 29% (84/290). Esto contrasta con que sólo un 17% (48/290) de los sujetos referían padecer algún trastorno psíquico y solamente el 10% (29/290) estaban siendo tratados psiquiátricamente (Figura 2).

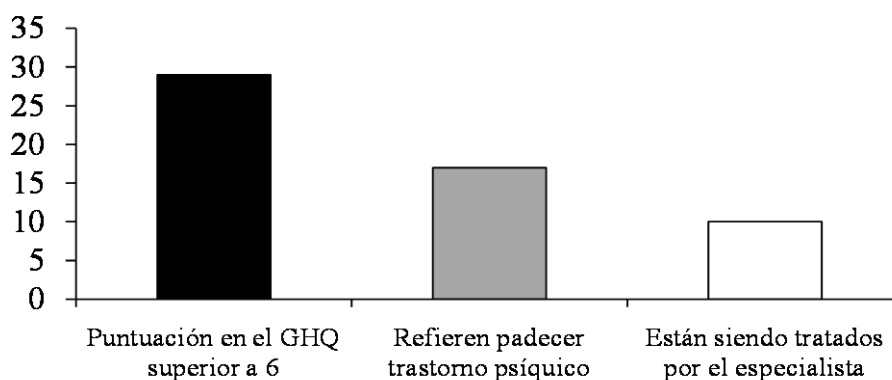


Figura 2. Proporción (%) de sujetos en diferentes status psiquiátricos.

Entre los sujetos con morbilidad psiquiátrica, el 38,1% (32/84) afirmaban sufrir algún trastorno psiquiátrico y el 41,6% (35/84) referían consumo habitual de psicofármacos.

Doce sujetos (4,1% del total de la muestra) habían realizado al menos un intento de suicidio en su vida. Siete de ellos eran fumadores, cinco con alta dependencia nicotínica (Figura 3).

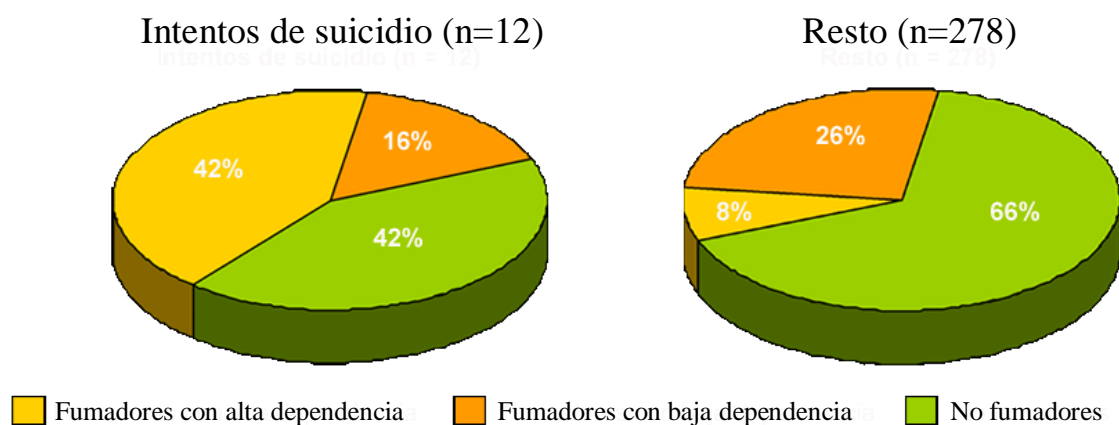


Figura 3. Proporción (%) de fumadores (con alta o con baja dependencia) según la presencia o no de antecedentes de suicidio.

La Tabla 3 muestra las correlaciones entre las distintas variables (consumo de cada sustancia y puntuación en el GHQ-28). La cantidad de cigarrillos consumidos y la puntuación en el FTND se correlacionaron de forma significativa con la cantidad consumida de cafeína y de alcohol y con la frecuencia de consumo (veces por semana) de drogas ilegales (cannabis y cocaína). Igualmente la puntuación total en el GHQ-28 se correlacionó de forma significativa con el consumo de todas las sustancias, excepto con la cafeína.

Tabla 3. Coeficiente de correlación de Pearson entre cantidad de sustancia adictiva consumida y puntuación en el GHQ-28 en los 290 sujetos.

	Puntuación GHQ-28		Tabaco				Cafeína		Alcohol		Cannabis	
	r	p	Cigarros/día		Puntuación FTND		r	p	r	p	r	p
			r	p	r	p						
Tabaco												
Cigarros/día	0,103	(0,080)										
Puntuación FTND	0,162	(0,006)*	0,892	(<0,001)								
Cafeína (mg/día)	0,020	(0,74)	0,289	(<0,001)	0,304	(<0,001)						
Alcohol (g/kg/día)	0,124	(0,034)	0,288	(<0,001)	0,249	(<0,001)	0,100	(0,090)				
Cannabis (veces por semana)	0,121	(0,040)	0,268	(<0,001)	0,247	(<0,001)	-0,081	(0,17)	0,105	(0,075)		
Cocaína (veces por semana)	0,157	(0,007)	0,161	(0,006)	0,149	(0,011)	0,002	(0,98)	0,322	(<0,001)	0,178	(0,002)

* Cuando solamente se consideraron a los fumadores $r=0,338$ ($p<0,001$)

La morbilidad psiquiátrica se asoció significativamente al sexo femenino, al estado civil distinto al casado, a la alta dependencia nicotínica, al consumo de drogas ilegales y a no realizar ejercicio físico (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución (%) de distintas variables de acuerdo con el GHQ-28

	GHQ >6	Valor p*
Sexo		0,020
hombres (n=113)	21	
mujeres (n=177)	34	
Nivel de estudios		0,082
Primarios (n=71)	39	
Secundarios (n=78)	26	
Universitarios (n=141)	25,5	
Estado civil		0,015
Solteros (n=120)	31	
Casados (n=136)	23	
Viudos (n=11)	27	
Separados (n=14)	64	
Fumadores diarios		0,333
Nunca (n=129)	31	
Pasados (n=61)	21	
Actuales (n=100)	31	
Fagerström test		0,015
0 + no fumadores (n=216)	28	
1 a 5 (n=47)	21	
6 a 10 (n=27)	52	
Consumo de drogas ilegales		0,004
Si (n=34)	50	
No (n=256)	26	
Ejercicio físico semanal		0,008
Si (n= 163)	23	
No (n= 127)	37	

* Chi Cuadrado de Pearson

La regresión logística mostró que la alta dependencia nicotínica se asoció a un riesgo mayor de tener morbilidad psiquiátrica y de referir haber padecido algún trastorno psiquiátrico. Asimismo, el consumo de drogas ilegales (cannabis o cocaína) se asoció significativamente a un riesgo

mayor de morbilidad psiquiátrica (detectada mediante el GHQ-28) pero no con referir haber padecido algún trastorno psiquiátrico (Tabla 5).

Tabla 5. Regresión logística de morbilidad psiquiátrica con consumo de sustancias.

Variables	Trastorno psiquiátrico, referido			GHQ-28 > 6		
	%	OR Ajustada	IC 95%	%	OR Ajustada	IC 95%
Consumo de tabaco*						
Nunca	16,2	1,00	(ref.)	31,0	1,00	(ref.)
Exfumadores	16,1	1,00	(0,40–2,50)	21,3	0,70	(0,32–1,53)
Fumadores actuales	17,1	1,25	(0,51–2,66)	31,0	1,26	(0,71–2,25)
FTND (puntuación total)*						
0 + no fumadores	15,3	1,00	(ref.)	27,8	1,00	(ref.)
1–5	12,8	0,86	(0,34–2,21)	21,3	0,74	(0,34–1,59)
≥6	33,3	3,40	(1,36–8,52)	51,9	3,53	(1,51–8,25)
Alcohol (g/día) **						
0	18,6	1,00	(ref.)	28,8	1,00	(ref.)
1–10	14,8	0,91	(0,42–2,00)	29,5	1,16	(0,61–2,21)
11–20	17,4	1,03	(0,41–2,58)	30,4	1,42	(0,65–3,10)
21–30	11,1	0,62	(0,13–2,94)	27,8	1,16	(0,37–3,63)
>30	15,0	0,92	(0,22–3,84)	25,0	1,35	(0,41–4,45)
Drogas ilegales**						
No	16,0	1,00	(ref.)	26,2	1,00	(ref.)
Sí	20,6	1,90	(0,74–4,89)	50,0	4,00	(1,74–9,20)

* OR ajustada por sexo y edad ** OR ajustada por sexo, edad y fumar diario

4.1.2 Dependencia nicotínica vs. fumar diario

En el análisis bivalente (Figura 4), la morbilidad psiquiátrica (GHQ >6), tener antecedentes de intento de suicidio y estar consumiendo psicofármacos, se asociaron significativamente con los fumadores con alta dependencia nicotínica, pero no con los fumadores con baja dependencia.

Otras variables como el consumo intenso de cafeína o el no realizar ejercicio físico se incrementaron de forma paralela al grado de intensidad del fumar. Sin embargo, el consumo de drogas ilegales se asoció por igual con todos los fumadores.

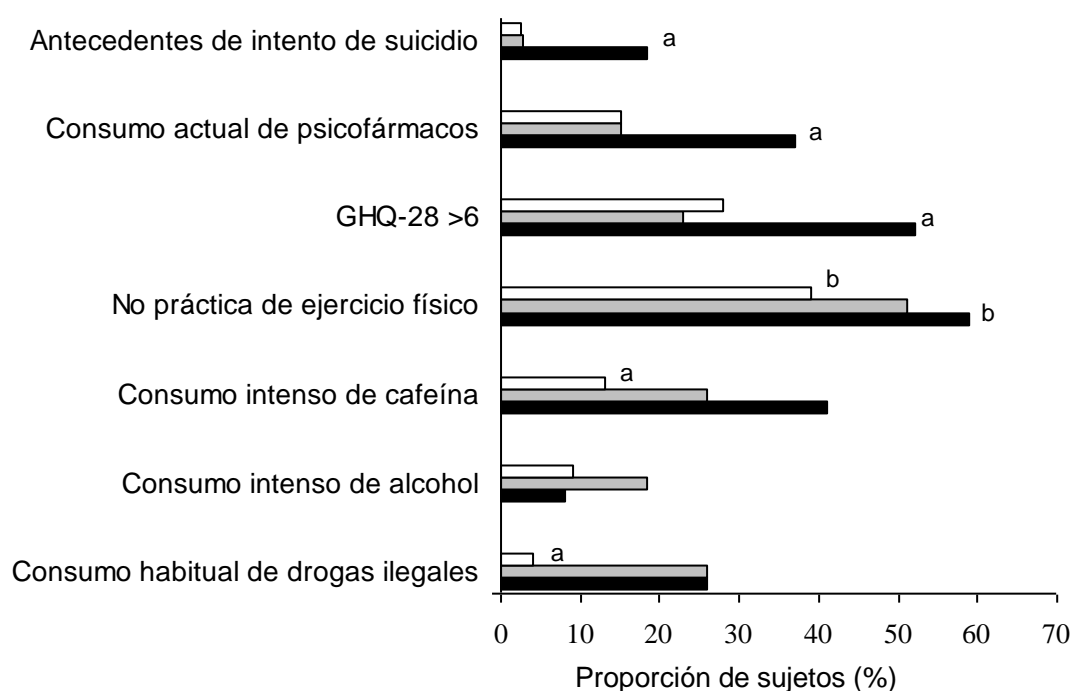


Figura 4. Variables relacionadas con la salud psíquica y con el consumo de sustancias en no fumadores (barras blancas), en fumadores con baja dependencia (barras grises) y en fumadores con alta dependencia (barras negras).
a. Significativamente diferentes con cada uno de los otros dos grupos.
b. Significativamente diferentes entre ambos grupos.

En la regresión logística, las variables fumar diario y alta dependencia nicotínica se asociaron significativamente con consumo intenso de cafeína y de drogas ilegales. Además, la alta dependencia nicotínica se asoció con antecedentes de intento de suicidio y nivel de estudios de primaria (o menos); y la ausencia de ejercicio físico con el fumar diario (Tabla 6).

Resultados

Tabla 6. Regresión logística de variables asociadas con el fumar diario y con la alta dependencia nicotínica

	Fumar diario			Alta Dependencia nicotínica (FTND ≥ 6)		
	Frecuencia N (%)	Univariante OR (IC 95%)	Ajustada OR (IC 95%)	Frecuencia N (%)	Univariante OR (IC 95%)	Ajustada OR (IC 95%)
Sexo			N.I.			N.I.
Mujeres	56/177 (32)	1,0		12/177 (7)	1,0	
Hombres	44/113 (39)	1,4 (0,84-2,3)		15/113 (13)	2,1 (0,95-4,7)	
Nivel de estudios			N.I.			
Universitarios	49/141 (35)	1,0		9/141 (6)	1,0	1,0
Secundarios	27/78 (35)	1,0 (0,56-1,8)		6/78 (8)	1,2 (0,42-3,6)	1,5 (0,49-4,8)
Primarios o menos	24/71 (34)	1,0 (0,57-1,9)		12/71 (17)	3,0 (1,2-7,5)	4,4 (1,6-12,2)
Consumo intenso cafeína						
No (≤ 200 mg/día)	79/235 (30)	1,0	1,0	16/235 (7)	1,0	1,0
Si (> 200 mg/día)	30/55 (54)	2,8 (1,6-5,2)	3,5 (1,8-6,6)	11/55 (20)	3,4 (1,5-7,5)	3,8 (1,5-9,4)
Consumo drogas ilegales						
No	74/256 (29)	1,0	1,0	20/256 (8)	1,0	1,0
Si	26/34 (76)	8,0 (3,5-18,5)	9,5 (4,0-22,7)	7/34 (21)	3,0 (1,18-7,89)	3,2 (1,1-9,2)
Práctica de ejercicio físico						N.I.
No	47/163 (29)	1,0	1,0	11/163 (7)	1,0	
Si	53/127 (42)	1,8 (1,1-2,9)	2,0 (1,2-3,5)	16/127 (13)	2,0 (0,9-4,45)	
Intento suicidio previo			N.I.			
No	93/278 (33)	1,0		22/278 (8)	1,0	1,0
Si	7/12 (58)	2,8 (0,86-9,0)		5/12 (42)	8,3 (2,4-28,5)	6,4 (1,8-23,3)
Consumo de psicofármacos			N.I.			N.I.
No	79/241 (33)	1,0		17/241 (7)	1,0	
Si	21/49 (43)	0,65 (0,35-1,2)		10/49 (20)	3,4 (1,4-7,9)	
Puntuación GHQ-28			N.I.			N.I.
≤ 6	69/206 (33)	1,0		13/206 (6)	1,0	
> 6	31/84 (37)	1,2 (0,68-2,0)		14/84 (17)	3,0 (1,3-6,6)	

La edad de inicio del fumar diario fue significativamente más temprana en fumadores con alta dependencia que en fumadores con baja dependencia. La mediana de la edad de inicio del fumar diario (y percentil 25, percentil 75) para fumadores con alta dependencia fue de 15 años (14,18) y para fumadores con baja dependencia fue de 18 años (17,20). La primera mediana fue significativamente más baja que la segunda (Mann-Whitney $\chi^2=16,37$; $gl=1$; $p<0,001$). Se encontró que la curva acumulativa hazard de los fumadores con alta dependencia nicotínica fue significativamente diferente de los fumadores con baja dependencia, incluso después de ajustar por sexo (Mantel-Cox log rank $\chi^2=10,19$; $gl=1$; $p=0,001$). Después de la edad de 13 años, los fumadores con alta dependencia, tuvieron unas tasas de iniciación al fumar significativamente más altas que los fumadores con baja dependencia (Figura 5).

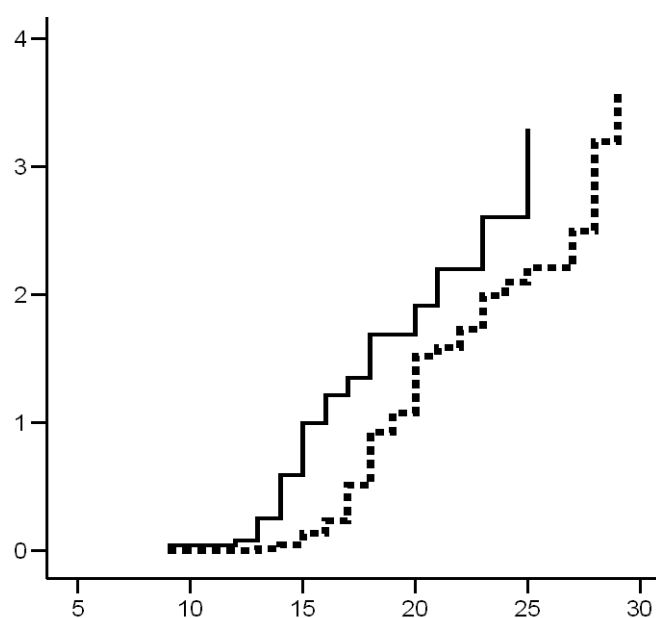


Figura 5. Curva acumulativa hazard para 27 fumadores con alta dependencia nicotínica (—) y 73 fumadores con baja dependencia (.....).

4.2 Muestra de pacientes con esquizofrenia

El perfil socio-demográfico de los pacientes con esquizofrenia fue el de un varón (78%), adulto joven (moda de 33 años), soltero (79%), sin ninguna ocupación (50%) y residente en la ciudad de Granada (77%). Se encontró una razón de tasas hombre-mujer en la esquizofrenia de 3,5:1.

La prevalencia de fumadores diarios fue del 69% (173/250) y la prevalencia de alta dependencia nicotínica fue del 51% (128/250; entre fumadores, 128/173 ó 74%). El ser varón se asoció a ser fumador. La edad media en la que comenzaron a consumir diariamente fue de 15,8 años; y el 80,4% (139/173) iniciaron el consumo antes del diagnóstico de su enfermedad mental.

La prevalencia del consumo de cafeína fue del 51% (127/250); el 64% (125/195) eran hombres y el 40% (22/55) mujeres. Un 38% (94/250) de los pacientes, tenían un consumo intenso de cafeína. Eran consumidores habituales de cafeína el 69% (120/173) de los fumadores diarios y el 35% (27/77) de los no fumadores. Eran consumidores habituales de alcohol el 90% (47/52) de los fumadores diarios y el 51% (100/198) de los no fumadores. El consumo habitual de cafeína se asoció significativamente con el consumo habitual de tabaco y de alcohol y con el tratamiento con antipsicóticos típicos.

4.3 Comparación de ambas muestras

El análisis comparativo de ambas muestras se centró en cuatro aspectos:

1. Consumo de tabaco
2. La edad de comienzo del fumar diario.
3. Efectos subjetivos atribuidos al fumar.
4. El consumo de cafeína.

4.3.1 Consumo de tabaco

Los pacientes con esquizofrenia tenían una mayor prevalencia de haber sido fumadores alguna vez en la vida (OR=2,1), de ser fumador diario en la actualidad (OR=4,3), así como de tener alta dependencia nicotínica (OR=8,1) y de ser fumador intenso entre fumadores diarios [(OR=3,9); (Tabla 7)].

Después de ajustar por sexo y nivel educativo, todas las ORs para fumadores diarios, para alta dependencia nicotínica y para fumadores intensos entre fumadores, seguían siendo significativas (Tabla 7). Además las OR (ajustadas y no ajustadas) para fumadores diarios actuales y para alta dependencia nicotínica, fueron significativas entre hombres, entre mujeres y entre la gente con bajo o alto nivel educativo (Tabla 7).

Resultados

Tabla 7. Frecuencias de los “ever smokers”, del fumar actual, del fumar intenso entre fumadores y de una puntuación alta en el FTND entre controles y pacientes con esquizofrenia. La proporción de pacientes con esquizofrenia fue siempre significativamente más alta que la proporción de controles.

	Grupo control	Esquizofrenia	OR ^a (IC 95%) ^b	OR ajustada (IC 95%) ^b
Alguna vez fumadores (“ever smokers”)				
Todos	56% (161/290)	72% (180/250)	2,1 (1,4-3,0)	1,4 (0,91-2,2) ^c
Hombres	69% (78/113)	77% (150/195)	1,5 (0,90-2,5)	1,2 (0,65-2,1) ^d
Mujeres	47% (83/177)	55% (30/55)	1,4 (0,74-2,5)	1,5 (0,81-2,9) ^d
Alto nivel de estudios (universitarios)	55% (78/141)	74% (17/23)	2,3 (0,85-6,1)	1,9 (0,70-5,4) ^e
Bajo nivel de estudios (no universitarios)	56% (83/149)	72% (163/227)	2,0 (1,3-3,1)	1,2 (0,74-2,0) ^e
Fumadores actuales				
Todos	35% (100/290)	69% (173/250)	4,3 (3,0-6,1)	3,5 (2,3-5,3) ^c
Hombres	39% (44/113)	75% (146/195)	4,7 (2,8-7,7)	4,4 (2,5-7,7) ^d
Mujeres	32% (56/177)	49% (27/55)	2,1 (1,1-3,9)	2,3 (1,2-4,4) ^d
Alto nivel de estudios (universitarios)	35% (49/141)	74% (17/23)	5,3 (2,0-14,4)	5,1 (1,8-14,1) ^e
Bajo nivel de estudios (no universitarios)	34% (51/149)	69% (156/227)	4,2 (2,7-6,6)	3,1 (1,9-4,9) ^e
Alto FTND (≥6) en fumadores actuales				
Todos	26% (26/100)	74% (128/173)	8,1 (4,6-14,2)	5,1 (2,7-9,5) ^c
Hombres	34% (15/44)	76% (111/146)	6,1 (3,0-12,7)	5,2 (2,4-11,3) ^d
Mujeres	20% (11/56)	63% (17/27)	7,0 (2,5-19,3)	4,8 (1,6-14,3) ^d
Alto nivel de estudios (universitarios)	18% (9/49)	65% (11/17)	8,1 (2,4-27,9)	5,5 (1,5-20,3) ^e
Bajo nivel de estudios (no universitarios)	33% (17/51)	75% (117/156)	6,0 (3,0-11,9)	4,9 (2,4-10,2) ^e
Fumadores intensos entre fumadores				
Todos	15% (15/100)	41% (71/173)	3,9 (2,1-7,4)	2,2 (1,1-4,4) ^c
Hombres	27% (12/44)	43% (62/146)	2,0 (0,9-4,1)	1,5 (0,68-3,3) ^d
Mujeres	5% (3/56)	33% (9/27)	8,8 (2,2-36,2)	6,1 (1,4-27,1) ^d
Alto nivel de estudios (universitarios)	6% (3/49)	35% (6/17)	8,4 (1,8-38,8)	5,2 (1,0-26,4) ^e
Bajo nivel de estudios (no universitarios)	24% (12/51)	42% (65/156)	2,3 (1,1-4,8)	1,7 (0,80-3,7) ^e

^aOR=odds ratio; ^bIC=intervalo de confianza; ^cajustada por sexo y nivel educativo; ^dajustada por nivel educativo; ^eajustada por sexo

4.3.2 Edad de comienzo del fumar diario

La curva acumulativa hazard para la edad de comienzo del fumar diario de los pacientes con esquizofrenia fue significativamente diferente de la de los controles, incluso después de controlar por sexo y nivel educativo (Figura 6).

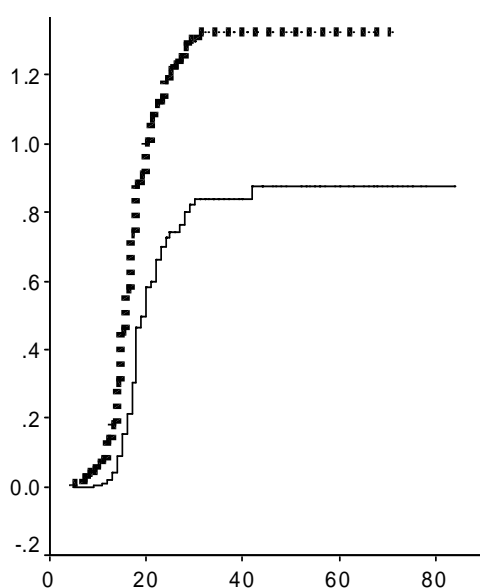


Figura 6. Curvas hazard acumuladas para la edad de comienzo del fumar diario entre 250 pacientes con esquizofrenia (---) y entre 290 controles (—). Las dos curvas son significativamente diferentes ($\chi^2=29,3$; $gl=1$; $p<0,001$). La diferencia permanece tras controlar por sexo y nivel educativo ($\chi^2=4,4$; $gl=1$; $p=0,04$).

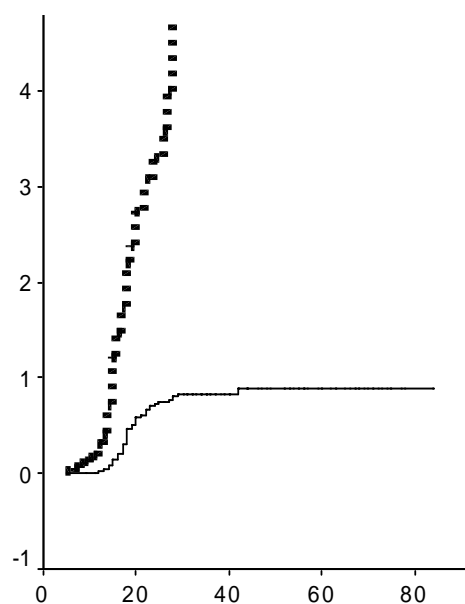
Las tasas de iniciación al fumar diario de ambas muestras fueron aproximadamente las mismas antes de los 20 años de edad. Sin embargo, después de los 20 años, las tasas de iniciación al fumar diario difieren en las dos muestras, lo cual se infiere de las pendientes de las curvas, las cuales son diferentes después de esa edad.

Por tanto, después de la edad de 20 años, los pacientes con esquizofrenia, tuvieron unas tasas de iniciación al fumar diario significativamente más altas que entre los controles.

La curva acumulativa hazard para pacientes que comenzaron a fumar diariamente al menos cinco años antes del comienzo de la enfermedad (n=107) continuó siendo significativamente diferente de la de los controles, incluso después de controlar por sexo y nivel educativo (Figura 7).

Como antes, después de los 20 años de edad, las tasas de iniciación al fumar diario entre pacientes con esquizofrenia, fueron significativamente más altas (Figura 7). Resultados similares fueron obtenidos para los pacientes que empezaron a fumar al menos 4 (n=118; $\chi^2=88,9$; gl=1; $p<0,001$), 3 (n=129, $\chi^2=84,9$; gl=1; $p<0,001$) o 2 (n=136; $\chi^2=85,2$; gl=1; $p<0,001$) años antes del comienzo de la enfermedad.

Figura 7. Curvas hazard acumuladas para la edad de comienzo del fumar diariamente en 107 pacientes con esquizofrenia que empezaron a fumar al menos 5 años antes del comienzo de la enfermedad y 290 controles. Las dos curvas fueron significativamente diferentes ($\chi^2=196,4$; gl=1; $p<0,001$). La diferencia permaneció tras controlar por sexo y nivel educativo ($\chi^2=79,9$; gl=1; $p<0,001$).



4.3.3 Efectos subjetivos y principal razón por la que fumar

Los pacientes con esquizofrenia refirieron efectos subjetivos en una proporción mayor que los controles. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (excepto para la sociabilidad). Tranquilidad (reducir la ansiedad) fue el efecto referido con más frecuencia en ambos grupos. Resultados similares fueron hallados al estratificar según grado de dependencia nicotínica.

Tras ajustar por posibles factores de confusión (como edad, sexo, nivel educativo y grado de dependencia nicotínica), el análisis de regresión logística (Tabla 8) mostró que la esquizofrenia continuaba asociándose fuertemente con todos los efectos subjetivos referidos, excepto sociabilidad.

La frecuencia de algunos efectos subjetivos varía con el nivel de dependencia nicotínica. El efecto de sociabilidad fue más frecuente entre pacientes fumadores con alta dependencia nicotínica que en pacientes fumadores con baja dependencia nicotínica: 19/173 (23%) vs. 9/173 (10%) ($\chi^2=5,73$; $gl=1$; $p=0,022$). El efecto de alerta mostró una asociación similar: 43/173 (53%) vs. 32/173 (35 %) ($\chi^2=5,87$; $gl=1$; $p=0,021$).

Tabla 8. Efectos subjetivos y principal razón por la que fumar en pacientes con esquizofrenia (n=250) y controles (n=290)

	Pacientes		Controles		χ^2 (gl=1)	p	Univariate		Ajustado	
	N	%	N	%			OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)
Efectos subjetivos										
Sociabilidad	28	16	12	12	0,88	0,3	1,4	0,69-2,9	1,0	0,41-2,6 ^a
Animado	85	49	11	11	40,42	<0,001	7,8	3,9-15,6	12,6	4,9-32,4 ^b
Agilidad	24	14	2	2	10,37	0,001	7,9	1,8-34,1	9,8	1,9-49,1 ^c
Alerta	75	43	9	9	35,10	<0,001	7,7	3,7-16,3	9,8	3,6-26,5 ^d
Concentración	58	33	8	8	22,52	<0,001	5,8	2,6-12,8	4,6	1,8-12,0 ^e
Tranquilidad (reducir ansiedad)	130	75	38	38	36,94	<0,001	4,9	2,9-8,4	4,2	2,1-8,3 ^f
Tranquilidad como principal razón ^g	37	21	7	7	9,70	0,002	3,6	1,5-8,5	3,5	1,3-9,4 ^h

^aControlando por sexo, edad y nivel de dependencia nicotínica. La sociabilidad fue asociada con dependencia nicotínica en comparación con baja dependencia nicotínica (OR=3,0; IC 95%: 1,2-7,4). Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=5,5$; gl=8; p=0,70.

^bControlando por sexo, edad, educación y nivel de dependencia nicotínica. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=6,1$; gl=8; p=0,64.

^cControlando por sexo, edad y educación. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=8,3$; gl=8; p=0,40.

^dControlando por sexo, edad, educación y nivel de dependencia nicotínica. El efecto de alerta fue asociada con alta dependencia nicotínica en comparación con baja dependencia nicotínica (OR=2,6; IC 95%: 1,2-5,3). Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=8,9$; gl=8; p=0,36.

^eControlando por sexo, edad, educación y nivel de dependencia nicotínica. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=2,8$; gl=8; p=0,9.

^fControlando por sexo, edad, educación y nivel de dependencia nicotínica. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=5,1$; gl=8; p=0,7.

^gLas razones referidas eran mutuamente excluyentes, ya que solo era permitido dar una respuesta en el cuestionario; para estos análisis estas variables han sido dicotomizadas.

^hControlando por sexo, edad, y educación. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=9,7$; gl=8; p=0,3.

La principal razón por la que fumar fue significativamente diferente entre los dos grupos ($\chi^2=92,09$; $gl=6$; $p<0,001$). En comparación con los controles, los pacientes refirieron más frecuentemente como principal razón por la que fumar la tranquilidad (OR=3,6; IC 95%: 1,5-8,5).

Al estudiar la sintomatología específica de los pacientes, se observó que:

1º- La puntuación en el factor de depresión de la PANSS fue significativamente mayor entre los que refirieron un efecto de incremento del ánimo (Mann-Whitney $\chi^2=7,32$; $gl=1$; $p=0,007$).

2º- La puntuación en el factor de ansiedad de la PANSS fue significativamente mayor entre los que refirieron un efecto de tranquilidad (Mann-Whitney $\chi^2=4,59$; $gl=1$; $p=0,032$).

3º- La puntuación en el factor negativo de la PANSS fue significativamente menor entre los que refirieron un efecto de sociabilidad (Mann-Whitney $\chi^2=5,61$; $gl=1$; $p=0,018$).

Por último, destacar que el efecto de alerta se asoció significativamente a haber tenido más de 3 hospitalizaciones (OR=2,3; IC 95%: 1,2-4,3).

4.3.4 Consumo de cafeína

La prevalencia del consumo diario de café entre pacientes con esquizofrenia (51%, 127/250) fue similar a la de los controles (52%, 152/290).

Sin embargo, la prevalencia del consumo de té fue significativamente menor entre los pacientes con esquizofrenia (0% vs. 19%, 55/290) que entre los controles. Lo mismo ocurrió con el consumo de refrescos de cola (23%, 58/250 vs. 33%, 96/290).

Consumían al menos un tipo de bebida cafeinada el 59% (147/250) de los pacientes con esquizofrenia y el 70% (204/290) de los controles ($\chi^2=7,87$; $gl=1$; $p=0,005$). Esta diferencia continuó siendo significativa tras excluir a los consumidores de alcohol y de tabaco: 30% (21/70) de los pacientes con esquizofrenia vs. 51% (41/80) de los controles ($\chi^2=6.95$; $gl=1$; $p=0.008$).

El consumo actual de cafeína fue más frecuente entre fumadores, consumidores de alcohol y sujetos con alto nivel de estudios; y fue menos frecuente entre pacientes con esquizofrenia y sujetos mayores de 37 años (Tabla 9).

Tabla 9. Asociación del consumo de cafeína con diversas variables en la muestra combinada de pacientes y controles (n=540).

<i>Análisis Univariante</i>				
Variables	OR	IC 95%	χ^2 Pearson	p
Esquizofrenia	0,60	(0,42–0,86)	7,9	0,005
Sexo masculino	1,4	(1,0–2,0)	3,9	0,05
Edad (>37 años)	0,65	(0,45–0,92)	5,8	0,02
Estudios universitarios	2,1	(1,4–3,2)	13,0	<0,001
Fumar	2,0	(1,4–2,8)	13,8	<0,001
Consumo de alcohol	3,8	(2,5–5,6)	44,4	<0,001

<i>Regresión logística</i>				
Variables	OR	IC 95%	χ^2 Wald	p
Esquizofrenia	0,53	(0,33–0,87)	6,3	0,012
Sexo masculine	1,4	(0,9–2,2)	2,5	0,11
Edad (>37 años)	0,65	(0,45–0,96)	4,7	0,03
Fumar	2,5	(1,6–3,8)	17,8	<0,001
Consumo de alcohol	3,2	(2,0–5,0)	25,5	<0,001

Nota.– Todos los valores χ^2 Wald tienen un grado de libertad. Para la regresión logística, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era adecuado ($\chi^2=9,7$; gl=7; p=0.21). La asociación entre fumar y consumo de alcohol no fue significativa.

Entre los consumidores de cafeína, consumían una alta cantidad (>200 mg/día) el 64% (94/147) de los pacientes con esquizofrenia y el 36% (73/204) de los controles ($\chi^2=27,2$; gl=1; p<0,001). Beber una alta cantidad de cafeína fue más frecuente entre sujetos con esquizofrenia, entre los fumadores y entre los sujetos mayores de 37 años (Tabla 10).

Tabla 10. Asociación de consumo intenso de cafeína (>200 mg/día) con diversas variables en la muestra combinada de pacientes y controles (n=351).

Análisis Univariante

Variabes	OR	IC 95%	χ^2 Pearson	p
Esquizofrenia	3,2	(2,0–5,0)	27,2	<0,001
Sexo masculino	1,7	(1,1–2,7)	6,4	0,001
Edad (>37 años)	1,5	(0,97–2,3)	3,4	0,07
Estudios universitarios	0,56	(0,36–0,88)	6,6	0,01
Fumar	4,5	(2,9–7,2)	44,1	<0,001
Consumo de alcohol	0,56	(0,37–0,86)	7,3	0,007

Regresión logística

Variabes	OR	IC 95%	χ^2 Wald	p
Esquizofrenia	1,9	(1,1–3,2)	5,6	0,018
Edad (>37 años)	1,6	(1,0–2,6)	4,0	0,045
Fumar	7,1	(3,4–15,0)	26,3	<0,001
Consumo de alcohol	1,7	(0,8–3,7)	1,8	0,18
Interacción entre fumar y	0,28	(0,11–0,73)	6,7	0,009

Nota.– Todos los valores χ^2 Wald tienen un grado de libertad. Para la regresión logística, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era adecuado ($\chi^2=3,5$; gl=7; p=0,83).

Tras ajustar por condición de paciente y edad, hubo una asociación significativa entre el consumo de tabaco y de alcohol entre los 351 sujetos que consumían cafeína intensamente (Tabla 10). La proporción de un consumo intenso de cafeína fue del 24% (15/62) en los sujetos que no consumían tabaco ni alcohol, del 73% (74/107) en aquellos que consumían tabaco pero no alcohol, 52% (41/91) en aquellos que consumían alcohol y tabaco y 30% (20/91) en los que consumían alcohol pero no tabaco.

Comparando estos 4 grupos la diferencia fue significativa ($\chi^2=54,4$; $gl=3$; $p<0.001$). Todas las comparaciones apareadas entre cada uno de estos 4 grupos (excepto el primero con el último) fueron significativamente diferentes.

Entre consumidores de cafeína, la cantidad ingerida (mg/día) fue significativamente mayor en pacientes con esquizofrenia (mediana=200; percentiles 25 y 75, 100 y 300) vs. controles [(mediana=110; percentiles 25 y 75, 68 y 207) (Kruskal-Wallis $\chi^2=31,48$; $gl=1$; $p<0,001$)].

Para comprobar la asociación entre cantidad de cafeína consumida (mg/día) y de cigarrillos fumados, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman en aquellos sujetos que consumían ambas cosas. La correlación fue significativa en los pacientes con esquizofrenia ($r_s=0,24$; $p<0,01$; $n=120$) pero no en controles ($r_s=0,08$; $p=0,49$; $n=78$). La correlación entre cafeína consumida y puntuación en el FTND no fue significativa (entre pacientes con esquizofrenia, $r_s=0,17$; $p=0,06$; y entre controles, $r_s=0,13$; $p=0,24$). Dentro de los consumidores de cafeína y alcohol, no hubo asociación significativa entre cantidad de cafeína (mg/día) y de alcohol (g/día) entre los pacientes con esquizofrenia ($r_s= -0,19$; $p=0,21$; $n=47$) o entre los controles ($r_s=0,16$; $p=0,06$; $n=135$).

5. DISCUSIÓN CONJUNTA DE LOS RESULTADOS:

5.1 Fortalezas y limitaciones

Los dos estudios realizados entre sujetos sin patología psiquiátrica grave (Martínez-Ortega *et al.*, 2006; Martínez-Ortega *et al.*, 2008), han sido muy rentables desde el punto de vista económico y aunque la muestra es pequeña -290 sujetos, incluyendo 100 fumadores diarios-, nuestros hallazgos son muy similares a los encontrados en grandes estudios epidemiológicos con muestras más numerosas (Breslau *et al.*, 1993b; Breslau *et al.*, 2001; Schmitz *et al.*, 2003). La prevalencia de fumadores diarios y de alta dependencia nicotínica fue exactamente igual a la observada en población general de Alemania (Schmitz *et al.*, 2003) y de España (Pinilla y González, 2001). Además nuestra muestra es suficientemente grande como para identificar, mediante regresión logística, algunas variables relevantes asociadas a la dependencia nicotínica, al fumar diario y a la morbilidad psiquiátrica. Sin embargo, estos estudios tienen, al menos, dos limitaciones metodológicas: 1) al tener un diseño transversal, no es posible identificar relación causal ni establecer la dirección de las asociaciones; y 2) la recogida de información se realizó mediante entrevista, lo cual puede haber contribuido a que algunas variables como el consumo de sustancias o la conducta suicida, estén infravaloradas.

Los tres estudios de casos y controles (Gurpegui *et al.*, 2005; Gurpegui *et al.*, 2006; Gurpegui *et al.*, 2007b) tienen la fortaleza de contar

con una muestra numerosa de pacientes con esquizofrenia (n=250) y de contar con un grupo control, en el que se realizó el mismo procedimiento de recogida de información que entre los pacientes con esquizofrenia.

5.2 Población no psiquiátrica

5.2.1 Salud psíquica

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de morbilidad psiquiátrica (GHQ-28 >6) del 29%. Además, parece existir una importante proporción de patología psiquiátrica no diagnosticada ni tratada. En un estudio previo (Martín Pérez *et al.*, 2003) realizado en el Centro de Salud del Marquesado (Distrito Sanitario Guadix-Baza) en Granada, se halló una prevalencia de trastorno mental del 28,6% (70/245). Ese estudio tuvo una doble fase: primera, de detección (a través del GHQ-28) y segunda, de evaluación psicopatológica (a través del *Clinical Interview Schedule* ó CIS). Los estudios publicados sobre la prevalencia de trastornos mentales entre población atendida en atención primaria muestran cifras muy dispares (Martín Pérez *et al.*, 2003). Tanto en nuestro estudio como en el de Martín Pérez *et al.*, se halló una prevalencia más alta que en el resto de estudios (nacionales e internacionales) que utilizan los mismos instrumentos diagnósticos. Todos estos estudios coinciden en el hallazgo de una mayor prevalencia de psicopatología entre las mujeres.

Por todo ello, consideramos necesario seguir profundizando en el

estudio de factores asociados a tan alta prevalencia.

5.2.2 Salud psíquica y consumo de tabaco

En nuestro estudio (Martínez-Ortega *et al.*, 2006; anexo 1), la alta dependencia nicotínica se asoció tanto a morbilidad psiquiátrica (GHQ-28 >6) como a haber referido el padecimiento de algún trastorno mental (no psicótico). Esta asociación se mantuvo tras ajustar por sexo y edad. Sin embargo, el fumar con baja dependencia nicotínica no se asoció con morbilidad psiquiátrica, lo cual coincide con el estudio de Schmitz *et al.* (2003) realizado en población general de Alemania (n=3292). Breslau *et al.* (2004) encontraron una asociación significativa entre el fumar y los trastornos psiquiátricos como la depresión y los trastornos de ansiedad, pero sin diferencias significativas entre fumadores con alta dependencia y fumadores con baja dependencia. Farrel *et al.* (2001) encontraron una asociación significativa entre dependencia nicotínica y morbilidad psiquiátrica, pero todos los fumadores incluidos en la investigación fueron clasificados como dependientes. Degenhardt y Hall (2001) hallaron una asociación significativa entre el fumar y los trastornos afectivos y de ansiedad, pero no midieron la dependencia nicotínica.

Por otro lado, tener antecedentes de intento de suicidio se asoció con una alta dependencia nicotínica, pero no con el fumar con baja dependencia (Martínez-Ortega *et al.*, 2008). Aunque la muestra de sujetos que había realizado algún intento de suicidio era pequeña (n=12), la asociación con

una alta dependencia nicotínica fue muy significativa (OR ajustada=6,4; IC 95%: 1,8-23,3). Diversos estudios previos han sugerido una asociación entre el fumar y la conducta suicida en población general y en población psiquiátrica. Tanskanen *et al.* (2000), investigaron una muestra numerosa obtenida del registro nacional de mortalidad de Finlandia y concluyeron que fumar se asoció con un riesgo mayor de suicidio, independientemente del grado de violencia usado; las OR ajustadas de suicidio se incrementaron linealmente con el incremento del número de cigarrillos fumados al día. Riala *et al.* (2007a) encontraron en un amplio estudio longitudinal en Finlandia, que entre varones, el fumar diario a partir de la edad de 14 años se asoció con un mayor riesgo de haberse suicidado antes de los 34 años. Fumar en la adolescencia se asocia de forma significativa con ideación suicida en la edad adulta temprana. Sin embargo, esta asociación disminuye tras ajustar por sexo femenino, estado de ánimo deprimido, alto nivel de estrés y baja vinculación parental, tal y como muestra un amplio estudio de salud y desarrollo (McGee *et al.*, 2005). En un estudio de adolescentes con trastornos psiquiátricos graves (Riala *et al.*, 2007b), se observó que tener antecedentes de intento de suicidio se asoció con ser fumador intenso. En otro estudio longitudinal entre adultos jóvenes, Breslau *et al.* (2005) encontraron que el fumar diario, pero no el ser ex-fumador, predice la aparición de ideación o de intento suicida, independientemente de padecer antes depresión o trastorno por consumo de sustancias. Entre pacientes con trastorno del estado de ánimo seguidos durante dos años, fumar fue un potente predictor de intento de suicidio (Oquendo *et al.*, 2004).

La consistencia de la asociación transversal entre alta dependencia nicotínica y enfermedad psíquica, así como la evidencia prospectiva de un mayor riesgo de suicidio en los fumadores hace surgir la pregunta sobre la posible causalidad del fumar como predisponente o desencadenante de enfermedad psiquiátrica. Fumar se asocia con una actividad reducida de la monoamino oxidasa (MAO) de una forma dosis dependiente. A la vez, una baja actividad de la MAO se asocia con historia de intentos de suicidio, pero esta asociación no es lo suficientemente significativa tras ajustar por los efectos del fumar (Whitfield *et al.*, 2000). La administración crónica de nicotina reduce los niveles de serotonina en cortex frontal y en zona límbica y sensibiliza para la liberación de dopamina inducida por la nicotina a nivel de cortex frontal, dando lugar a un desequilibrio entre serotonina y dopamina, lo cual puede llevar a un aumento del consumo de nicotina y de otras drogas, así como a la reducción de los sistemas cerebrales de inhibición (Olausson *et al.*, 2002). Malone *et al.* (2003) encontraron, entre pacientes psiquiátricos, una asociación significativa entre fumar y antecedentes de suicidio, y entre la sub-muestra de pacientes con depresión, una correlación inversa entre el número de cigarrillos y dos índices de función serotoninérgica. Desafortunadamente estos estudios, no distinguen entre fumar diario y dependencia nicotínica, una distinción que, a la vista de nuestros resultados, podría haber mostrado una asociación aún más significativa.

Alternativamente, como sugiere un amplio estudio en gemelas, pudiera haber factores genéticos que predispongan tanto a fumar como a la

depresión (Kendler *et al.*, 1993).

5.2.3 Fumadores con alta dependencia vs. fumadores con baja dependencia

Los fumadores con alta dependencia nicotínica, en comparación con los fumadores con baja dependencia, se asociaron con el consumo de psicofármacos, con morbilidad psiquiátrica inespecífica y con haber realizado algún intento de suicidio previo. Como ya se ha descrito, los fumadores con alta dependencia en comparación con los fumadores con baja dependencia mostraron: 1) mayor prevalencia a lo largo de la vida de depresión, trastornos de ansiedad (Breslau *et al.*, 1993c; Schmitz *et al.*, 2003), trastornos somatomorfos y trastornos por consumo de sustancias (Schmitz *et al.*, 2003); 2) mayor puntuación en neuroticismo (Breslau *et al.*, 1993b); y 3) menor calidad de vida (Schmitz *et al.*, 2003). En contraste, Breslau *et al.* (2004) encontraron una asociación significativa del fumar con depresión y con trastorno de ansiedad, pero sin una diferencia significativa entre fumadores con alta dependencia y fumadores con baja dependencia. Por otro lado, se ha encontrado también un consumo intenso de cafeína entre fumadores intensos en una muestra de profesores en la ciudad de Granada (Gurpegui *et al.*, 2007a).

Los fumadores con alta dependencia nicotínica mostraron una edad de comienzo del fumar diario más temprana que entre los fumadores con baja dependencia. De forma similar, Breslau *et al.* (1993a) demostraron que

los sujetos que comenzaron a fumar entre los 14 y los 16 años tenían una probabilidad 1,6 veces superior de convertirse en fumadores con alta dependencia nicotínica que aquellos que comenzaron a fumar a una edad posterior. No podemos establecer una relación causal, pero se pueden sugerir dos interpretaciones: 1) los sujetos que comenzaron a fumar diariamente a una edad más temprana, habrían tenido más tiempo de convertirse en fumadores con dependencia; y 2) tanto la edad de comienzo del fumar más temprana como la alta dependencia nicotínica podrían reflejar una vulnerabilidad común por la que los sujetos que comenzaron a fumar a una edad más temprana se convertirían con más probabilidad en fumadores diarios y consecuentemente en dependientes a la nicotina.

5.2.4 Fumar diario vs. alta dependencia nicotínica

En nuestro estudio (Martínez-Ortega *et al.*, 2008; anexo 2), algunas variables que pueden expresar psicopatología (consumo actual de psicofármacos, puntuación en el GHQ-28 >6, o antecedentes de intento de suicidio) se asociaron de forma significativa con la variable alta dependencia nicotínica pero no con la variable fumar diariamente. Sin embargo, ambas variables se asociaron significativamente con el consumo intenso de cafeína y con el consumo habitual de drogas ilegales. El hecho de que en nuestra muestra, las variables fumar diario y número de cigarrillos fumados por día no se asociaron con morbilidad psiquiátrica y en cambio la alta dependencia nicotínica sí se asoció, indica la importancia de evaluar la alta dependencia nicotínica que puede ser evaluada por un breve

cuestionario que consta de dos preguntas (Heavy Smoking Index; de Leon *et al.*, 2003a). Por tanto, nuestros resultados muestran que es más relevante, desde el punto de vista psiquiátrico, evaluar la alta dependencia nicotínica y no solamente el fumar diario.

En nuestro estudio (Martínez-Ortega *et al.*, 2008) encontramos que un bajo nivel educativo se asoció con tener alta dependencia nicotínica, lo cual coincide con las observaciones recogidas en diversos países de habla inglesa (Siahpush *et al.*, 2006). Fernández *et al.* (2006) encontraron una asociación entre sujetos con bajo nivel educativo, había una probabilidad mayor de recaída tras dejar de fumar.

Por otro lado, encontramos que no realizar ejercicio físico se asoció con fumar diariamente, pero no con tener alta dependencia nicotínica. Probablemente a nuestra muestra le falta potencia estadística para detectar esta asociación. Podría haber una disminución progresiva de la práctica de ejercicio físico, de forma proporcional a la intensidad del fumar. La práctica de ejercicio físico varía de acuerdo con la condición de fumador: se incrementa después de dejar de fumar y decrece tras recaer (Nagaya *et al.*, 2007). El ejercicio físico ha sido propuesto como estrategia para reducir la progresión a alta dependencia nicotínica y para incrementar el éxito en los procesos de deshabituación (deRuiter y Faulkner, 2006), e incluso para prevenir la iniciación al fumar entre adolescentes, lo cual estaría en relación con algunos genes responsables de la neurotransmisión dopaminérgica (Audrain-McGovern *et al.*, 2006).

5.2.5 Salud psíquica y consumo de otras sustancias adictivas

En nuestro estudio (Martínez-Ortega *et al.*, 2006), el consumo de cannabis y/o de cocaína se asoció a morbilidad psíquica inespecífica, incluso tras controlar por posibles factores de confusión como el sexo, la edad y el ser fumador. En nuestra muestra, 34 sujetos (11,7%) eran consumidores de drogas ilegales y la mitad de ellos puntuaron por encima de 6 en el GHQ-28. Este hallazgo coincide con estudios previos que encuentran una asociación del consumo de drogas ilegales con trastornos mentales no psicóticos (Farrell *et al.*, 1998, 2001; Moore *et al.*, 2007). Martínez *et al.* (1999) realizaron un estudio entre estudiantes universitarios de Valladolid (n=2086) y encontraron una prevalencia de consumidores de drogas ilegales en el último mes del 7,2%. Entre éstos, la puntuación en el GHQ fue significativamente mayor. Una implicación interesante de estos resultados es que el consumo de alguna droga ilegal puede incrementar la probabilidad de sufrir un trastorno mental en poblaciones inicialmente libres de trastorno (Van Os *et al.*, 2002). Un reciente estudio longitudinal (van Laar *et al.*, 2007) realizado en dos amplias muestras [una de sujetos sin historia previa de trastornos del estado de ánimo (n=3881) y otra de sujetos sin historia previa de trastornos de ansiedad (n=3854)], mostró que el consumo de cannabis predice la aparición de depresión mayor (OR=1,6 IC 95%: 1,06-2,5) y de trastorno bipolar (OR=4.98 IC 95%: 1.8-13.8). El riesgo de sufrir en el futuro algún trastorno del estado de ánimo es dosis dependiente. Sin embargo, no hubo asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo posterior de algún trastorno de ansiedad (van Laar

et al., 2007). Esta asociación podría explicarse por un factor biológico común, probablemente de origen genético. Un estudio de gemelos (Lynskey *et al.*, 2004) realizado en una muestra de 277 gemelos que diferían en la dependencia al cannabis, mostró que los gemelos con dependencia al cannabis tenían un riesgo de tener ideación suicida o de haber realizado algún intento suicida casi tres veces superior a sus gemelos no dependientes al cannabis. Igualmente esos autores encontraron que la dependencia al cannabis se asoció a una mayor prevalencia de depresión mayor solamente entre los gemelos dicigóticos. Esto sugiere que puede haber factores genéticos comunes que predispongan tanto a la dependencia al cannabis como a la depresión mayor. También pueden influir factores socioculturales. Así, el consumo de cannabis en la adolescencia puede asociarse a un estilo de vida que sea propenso a relaciones familiares o sociales conflictivas que favorezcan la aparición de trastornos del estado de ánimo.

En cuanto al consumo de alcohol y de cafeína y su relación con la salud psíquica, encontramos que el consumo más intenso de alcohol se asoció con las puntuaciones más altas en el GHQ-28. Parece que es el abuso o la dependencia de alcohol lo relevante en la asociación entre consumo de alcohol y psicopatología (Degenhardt *et al.*, 2001a; Farrell *et al.*, 2001; Kessler *et al.*, 1997). El consumo de cafeína no parece estar relacionado con la morbilidad psiquiátrica, tal como encontraron Eaton y McLeod (1984).

Por último, es de destacar que en nuestro estudio (Martínez-Ortega *et al.*, 2006), el análisis bivalente mostró una correlación de la cantidad de tabaco consumida (número de cigarrillos fumados diariamente) y del nivel de dependencia nicotínica con la cantidad de alcohol consumida y con la frecuencia de consumo de cannabis o cocaína. Resultados similares fueron encontrados en estudios previos (Degenhardt *et al.*, 2001b; Schmitz *et al.*, 2003). Como era de preveer, el número de cigarrillos fumados diariamente y el nivel de dependencia nicotínica se asociaron con el consumo de cafeína, en concordancia con observaciones previas (de Leon *et al.*, 2003b). Factores genéticos comunes podrían explicar, al menos en parte, la asociación entre consumo de tabaco, alcohol y cafeína (Hettema *et al.*, 1999).

5.3 Comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles

5.3.1 Consumo de tabaco

En nuestro estudio (Gurpegui *et al.*, 2005; anexo 3) encontramos que en comparación con los controles, los pacientes con esquizofrenia tenían una mayor prevalencia de haber sido fumadores alguna vez en la vida (OR=2,1), así como de ser fumador diario en la actualidad (OR=4,3), de tener alta dependencia nicotínica (OR=8,1) y de ser fumador intenso entre fumadores diarios (OR=3,9). Después de ajustar por sexo y educación, estas 3 últimas ORs seguían siendo significativas. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en numerosos estudios previos (Hughes *et*

al., 1986; Carvajal *et al.*, 1989; de Leon *et al.*, 1995; Arias-Horcajadas *et al.*, 1997; Diwan *et al.*, 1998; Tanskanen *et al.*, 1998; de Leon *et al.*, 2002a; de Leon y Díaz, 2002; Poirier *et al.*, 2002; Llerena *et al.*, 2003; Gurpegui *et al.*, 2005; de Leon y Díaz, 2005; Barnes *et al.*, 2006). Como se concluye del metaanálisis de de Leon y Díaz (2005), la asociación entre la esquizofrenia y el fumar se observa constantemente en distintas muestras de países de los cinco continentes, incluso después de controlar el efecto del sexo. El que esta asociación se observe en una gran variedad de culturas probablemente indica que esta es relativamente independiente de factores socioculturales y que el factor biológico puede ser la base de tal asociación.

Para explicar la asociación entre el fumar y la esquizofrenia, se han postulado diversas hipótesis, una de las más extendidas es la de la auto-medicación. Esta hipótesis tiene un aspecto positivo: el fumar mejora los síntomas de la esquizofrenia. Para explicar esto, se suele recurrir a modelos animales: por activación de receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas, la nicotina administrada incrementa la liberación sináptica de dopamina en el cerebro (Drew *et al.*, 2000), y específicamente en las proyecciones del área tegmental ventral, esto es, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal; la activación de este sistema cerebral de recompensa refuerza la conducta adictiva, al igual que ocurre con cualquiera de las otras drogas de abuso (Rowell *et al.*, 1989; Nordberg *et al.*, 1989; Svensson *et al.*, 1990; Hartman *et al.*, 1991; Lohr y Flynn, 1992; Ziedonis *et al.*, 1994). El déficit de actividad dopaminérgica prefrontal, descrita en la esquizofrenia, se corregiría con el consumo de nicotina (Dalack *et al.*, 1998; Nisell *et al.*,

1995). Por este mecanismo, la nicotina podría reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia y ello explicaría, al menos en parte, la alta prevalencia del consumo de tabaco en esta enfermedad, de forma que vendría a ser una forma de auto-medicación (Ziedonis *et al.*, 1994; Lavin *et al.*, 1996; Lohr y Flynn, 1992; Patkar *et al.*, 2002). Sin embargo, Beratis *et al.* (2001) encontraron que la prevalencia del fumar en pacientes con esquizofrenia aumentaba con el incremento de síntomas positivos, y disminuía con el descenso de síntomas negativos. Dado que la administración crónica de nicotina disminuye la liberación subcortical de dopamina (Goodman *et al.*, 1991), el posible alivio de los síntomas positivos por la administración crónica de nicotina (Lohr y Flynn, 1992) podría explicarse por la corrección de la disociación córtico-subcortical de la actividad dopamínica asociada a la esquizofrenia (Dalack *et al.*, 1998).

La hipótesis de auto-medicación también puede incluir una mejora de los efectos perniciosos del tratamiento. El tabaco parece disminuir algunos efectos secundarios de los psicofármacos, tales como sedación, disminución de la actividad motriz, falta de atención y concentración, alteraciones de la memoria, mareo e hipotensión ortostática; el consumo de tabaco vendría a constituir una forma de auto-tratamiento, al disminuir los efectos secundarios de estos fármacos (Ziedonis *et al.*, 1994; Lavin *et al.*, 1996; Lohr y Flynn, 1992; Vinarova *et al.*, 1984). Se han propuesto dos mecanismos para explicar la reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos: liberación de dopamina al administrar nicotina y, por la inducción enzimática, disminución de los niveles plasmáticos de los

antipsicóticos.

La descripción más completa de esta hipótesis la resume una revisión que cataloga los posibles efectos del fumar en la esquizofrenia como: mejorar los aspectos cognitivos, ayuda a la relajación, efecto antidepresivo, mejoría de los síntomas psicóticos, reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos y efectos psicosociales beneficiosos (Stasser *et al.*, 2002). Desafortunadamente no existen estudios clínicos que demuestren claramente estos efectos beneficiosos. En cambio, los costes del fumar en la esquizofrenia son muy claros e incluyen unas tasas más altas de mortalidad y de morbilidad, la necesidad de aumentar las dosis de algunos antipsicóticos, el aumento de las discinesias tardías, la gastos económicos y las dificultades para participar en actividades sociales en ambientes en los que se prohíbe el fumar (Stasser *et al.*, 2002).

Para estudiar científicamente la hipótesis de auto-medicación habría que proceder a ensayos clínicos en los que, de manera aleatoria, se distribuyera a cientos de pacientes con esquizofrenia a fumar y a otros a no fumar durante años. Obviamente esto no es éticamente permisible. Una alternativa más simple, pero restringida a algunos efectos del fumar (los de la nicotina), sería proceder a asignar a cientos de pacientes con esquizofrenia no fumadores a un parche de nicotina y otros a un parche placebo durante años. Obviamente, tampoco este tipo de estudio va a llevarse a cabo. Con lo cual, se puede afirmar que los estudios disponibles no pueden refutar completamente la hipótesis de auto-medicación ya que su

diseño no lo permite. Curiosamente, los estudios clínicos disponibles no suelen respaldar la hipótesis de la auto-medicación. Por ejemplo, un estudio longitudinal de George *et al.* (2000) sugiere que el dejar de fumar durante algunos meses no se asocia a cambios en los síntomas positivos ni negativos. En el análisis transversal, de los pacientes con esquizofrenia objeto de nuestro estudio (Aguilar *et al.*, 2005), sólo se encontró apoyo para la hipótesis de la auto-medicación entre los que tenían una dependencia nicotínica ligera y sólo para los síntomas positivos en pacientes que tomaban dosis bajas de antipsicóticos típicos; no se llegó a encontrar apoyo para afirmar el alivio en los síntomas negativos, ansiosos y depresivos; y, más importante, muchos de los fumadores con intensa dependencia nicotínica parecían tener un mal pronóstico a pesar del fumar mucho.

Como hipótesis alternativa, se puede pensar en que la adicción a la nicotina probablemente sea un marcador de riesgo de enfermedad psiquiátrica grave. En un estudio longitudinal realizado en población general británica (Wiles *et al.*, 2006) se encontró que, al comparar con los no fumadores, los fumadores tenían casi dos veces más riesgo de presentar sintomatología psicótica. Es posible que factores genéticos compartidos pudieran determinar una propensión simultánea a fumar y a la esquizofrenia. Esterberg *et al.* (2007) estudiaron la relación entre el consumo de tabaco y el nivel de esquizotipia en familiares de primer grado de pacientes con trastorno esquizotípico y en controles. A pesar de que no hubo diferencia en el nivel de esquizotipia entre ambos grupos, el consumo

de tabaco se asoció con un alto nivel de esquizotipia solamente en el grupo de los familiares de los pacientes con trastorno esquizotípico.

5.3.2 Edad de comienzo del fumar diario

En un estudio previo (de Leon *et al.* 2002b) se encontró que, a partir de la edad de 20 años, una persona con esquizofrenia o con vulnerabilidad a la esquizofrenia tiene un riesgo más alto de comenzar a ser fumador diario que cualquier otra persona del mismo sexo y de edad y nivel educativo similares. Este hallazgo se replicó en población española en nuestro estudio (Gurpegui *et al.*, 2005; anexo 3).

El comenzar a fumar antes del comienzo de la esquizofrenia podría darse durante la fase prodrómica de la enfermedad. En la literatura se considera fase prodrómica de la esquizofrenia, como el periodo de tiempo previo al comienzo de la enfermedad de un año (Elkhazen *et al.*, 2003) o de dos (McGlashan, 2003). En nuestro estudio, observamos que tras seleccionar a los pacientes que comenzaron a fumar 5 años antes de la enfermedad, las tasas de inicio del fumar diario continuaban siendo más altas entre los pacientes que entre los controles. Por tanto, es probable que dichas diferencias nos sean debidas a estados prodrómicos o a tratamientos con psicofármacos. La literatura describe que algunos precursores de esquizofrenia como ligeros déficits neurológicos pueden estar presentes en la infancia temprana. También se especula acerca de que existan alteraciones neuropatológicas, como migración neuronal, antes del nacimiento. Sin

embrago, ni los precursores ni estas alteraciones neuropatológicas son específicas de esquizofrenia y probablemente muchos sujetos que los tienen, nunca desarrollarán la enfermedad. Por tanto, parece mejor considerarlos como factores de riesgo.

La mayoría de los pacientes con esquizofrenia empiezan a fumar antes de la enfermedad (McEvoy y Brown, 1999; Gurpegui *et al.*, 2000; de León *et al.*, 2002b). Las personas que van a desarrollar esquizofrenia parecen tener factores de riesgo que las hacen más vulnerables para comenzar a fumar. Fiore *et al.* (1993) encontraron que los adolescentes y adultos jóvenes que desarrollarán esquizofrenia pueden ser más propensos a presentar consumo diario de tabaco que el mismo grupo de edad entre la población general (46% vs. 20%). Siete estudios (Campo Arias *et al.*, 1998; de Leon *et al.*, 2002b; Kelly y McCreadie, 1999; Liao *et al.*, 2002; Beratis *et al.*, 2001; Uzun *et al.*, 2002; Gurpegui *et al.*, 2005) identifican la proporción de pacientes con esquizofrenia que comenzaron a fumar antes del inicio de su enfermedad: la proporción media es del 77%. En una muestra de 22 pacientes con esquizofrenia en su primer brote psicótico, el 77% eran ya fumadores (McEvoy y Brown, 1999). Este hallazgo se replicó en población española (Gurpegui *et al.*, 2005). El inicio del fumar precede al de la esquizofrenia en 5 años para los hombres y en 4,6 para las mujeres (Beratis *et al.*, 2001). Sin embargo, Riala *et al.* (2005) encontraron que el inicio del fumar diario distaba menos del inicio de la esquizofrenia que del inicio de otros trastornos psicóticos [(2,3±6,6 vs. 8,6±6,3) (p<0,001)].

El predominio de individuos que han sido fumadores alguna vez entre los pacientes con esquizofrenia y la alta proporción del inicio del fumar antes del comienzo de la esquizofrenia sugieren que quienes van a desarrollar esta enfermedad tengan cierto factor de riesgo que los haga más vulnerables para comenzar a fumar (de Leon, 1996).

Freedman *et al.* (1997) propusieron que las anormalidades neurofisiológicas, tales como la inhibición de estímulos auditivos (Adler *et al.*, 1998) o la alteración de los movimientos oculares de seguimiento lento (Olincy *et al.*, 1997) podían ser marcadores genéticos de la esquizofrenia. Estas alteraciones neurofisiológicas en los pacientes (y en sus familiares) se corregirían temporalmente por picos altos de nicotina y se asociarían a una disfunción del receptor nicotínico $\alpha 7$ situado en el hipocampo. En un estudio más reciente, el mismo equipo (Leonard *et al.*, 2002) encontró que las variantes funcionales del área promotora de este gen serían significativamente más frecuentes entre los pacientes con esquizofrenia que en un grupo control. Un reciente ensayo clínico (Freedman *et al.*, 2008) mostró que la administración oral de un agonista parcial de receptor nicotínico $\alpha 7$ mejoró la sintomatología negativa resistente a la medicación antipsicótica antidopaminérgica.

Nuestros resultados difieren de los hallados en un estudio de cohortes de hombres suecos entre 18 y 20 años, que sugiere que fumar puede tener un efecto protector sobre el desarrollo posterior de esquizofrenia en pacientes que comenzaran la enfermedad entre los 20 y los 25 años

(Zammit *et al.*, 2003). Este estudio tenía dos limitaciones: 1) excluir a las mujeres y a los hombres que comenzaron la esquizofrenia antes del servicio militar; y 2) no tener información sobre el comienzo del fumar en hombres después de los 20 años, lo cual es crucial para establecer diferencias significativas entre controles varones y pacientes varones.

5.3.3 Efectos subjetivos y principal razón por la que fumar.

En nuestro estudio (Gurpegui *et al.*, 2007b; anexo 4) todos los efectos subjetivos analizados –excepto sociabilidad- se asociaron intensamente con la esquizofrenia. En comparación con los controles, los pacientes refirieron con más frecuencia los efectos de sentirse animado, ágil, concentrado y tranquilo. Entre los pacientes con esquizofrenia, el efecto de sentirse tranquilo –el referido con más frecuencia- fue asociado con la presencia de síntomas de ansiedad y el efecto de sentirse animado con la presencia de síntomas depresivos. Además, la tranquilidad como principal razón por la que fumar, fue la referida con más frecuencia por los pacientes con esquizofrenia.

La encuesta realizada –la misma para pacientes y para controles- abarca tanto el estado anímico (sentirse animado y tranquilo) como el estado de *arousal* (sentirse alerta, concentrado y ágil). Además, se preguntó a los participantes en el estudio por la principal razón por la que fumar, lo cual está en consonancia con estudios de laboratorio controlados con placebo (Kalman y Smith, 2005). Hubo diferencias significativas entre

pacientes y controles en cuanto a edad y nivel de dependencia nicotínica, pero estas variables se ajustaron mediante regresión logística.

Sentirse tranquilo fue el efecto subjetivo referido con más frecuencia y la principal razón por la que fumar entre pacientes con esquizofrenia, lo cual coincide con dos estudios previos (Glyn y Sussman *et al.*, 1990; Forchuk *et al.*, 2002). Estos estudios no tienen grupo control. En un reciente estudio (Barr *et al.*, 2008) que incluyó un grupo control, se encontró que, en comparación con los controles, los pacientes con esquizofrenia referían una motivación mayor para fumar por motivos relacionados con el placer y por necesidad de estimulación psicomotriz. Las puntuaciones en estos factores se asociaron de forma significativa con la dosis de medicación antipsicótica consumida diariamente.

En un estudio de fumadores con trastorno por estrés postraumático (Buckley *et al.*, 2005) se encontró una mayor reducción de los afectos negativos (incluyendo ansiedad, tensión e irritabilidad) que entre los fumadores de la muestra de referencia.

En contraste con los estudios basados en encuestas, los estudios experimentales controlados con placebo (Kalman y Smith, 2005) muestran un débil efecto de la nicotina sobre la reducción de la tensión. Este efecto podría ser estado-dependiente, esto es, un efecto de calma o de alivio del estrés sólo en fumadores con altos niveles de ansiedad o sólo en combinación con estímulos de distracción (Kalman y Smith, 2005). Esto

podría ayudar a explicar porqué tanto el efecto de incremento del ánimo como el de la reducción de la ansiedad fueron más frecuentes –en contraste con el grupo control- entre nuestros pacientes con esquizofrenia, especialmente entre aquellos con más síntomas de ansiedad o de depresión.

La asociación de estos efectos subjetivos y de la razón por la que fumar con la esquizofrenia podría ser consecuencia de un sesgo de respuesta positiva entre los pacientes, pero este sesgo, si existiera, no estuvo presente para el efecto de sociabilidad. En fumadores sin patología psiquiátrica, el fumar de forma muy acusada libera dopamina en el núcleo estriado ventral (preferentemente en el izquierdo) y reduce la ansiedad de una manera significativa (Brody *et al.*, 2004). En pacientes con esquizofrenia el núcleo estriado ventral muestra un incremento de la unión con la nicotina (Court *et al.*, 2000), un aumento del volumen hemisférico (Lauer *et al.*, 2001) y una disminución de la activación durante la presentación de indicadores asociados a incentivos (Juckel *et al.*, 2006). Además, la nicotina puede corregir un defecto en hipocampo de un subtipo de receptor nicotínico $\alpha 7$ (Freedman *et al.*, 1997).

Los efectos referidos por los pacientes no deberían ser sobrevalorados, haciendo atribuciones causales, y no pueden ser usados para explicar porqué los pacientes o los controles empiezan a fumar o se hacen dependientes a la nicotina. Este estudio solamente refleja las opiniones de los sujetos sobre los efectos del fumar y la principal razón por la que fumar después de años de consumo estable. De la misma manera,

estos efectos referidos no prueban que los pacientes con esquizofrenia empiecen a fumar para auto-med icarse porque ellos empezaron a fumar en promedio 5 años antes del comienzo de la enfermedad (Beratis *et al.*, 2001) o, como ocurre con la presente muestra de pacientes con esquizofrenia, el 80% empezaron a fumar antes del comienzo de la enfermedad y el 60% comenzaron a fumar 5 años o más antes del comienzo de la enfermedad (Gurpegui *et al.*, 2005).

5.3.4 Consumo de cafeína

La cafeína, antagonista competitivo del receptor de adenosina, promueve la liberación de dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, GABA y glutamato (Donova y De Vane, 2001). La cafeína acelera el proceso de percepción, reduce las distracciones con información irrelevante, y parece ejercer su acción más potente en situaciones de bajo *arousal* o de fatiga (Lorist y Top, 2003), pero para que la cafeína ejerza su acción estimuladora, es necesario que el sistema de neurotransmisión dopaminérgica esté intacto (Ferré, 1997). La cafeína produce efectos placenteros a dosis bajas y efectos displacenteros a dosis altas (Daily y Fredholm, 1998). Algunos estudios han sugerido que los agonistas selectivos de la adenosina pueden tener un papel positivo como terapia complementaria en la esquizofrenia (Ferré, 1997; Dixon *et al.*, 1999), y que una sustancia endógena cafeína-like puede ser deficiente en los pacientes con esquizofrenia.

Si se especula que existe una fuerte asociación entre la esquizofrenia y el consumo de cafeína tras controlar por posibles factores de confusión, es de esperar que haya más consumidores de cafeína entre los pacientes con esquizofrenia que entre los controles y que, dentro de los consumidores de cafeína, haya más consumidores intensos. Sin embargo, en nuestro estudio (Gurpegui *et al.*, 2006; anexo 5) hemos encontrado que la esquizofrenia se asocia a un menor número de consumidores de cafeína, pero los pacientes con esquizofrenia que consumen cafeína son más propensos a consumir una alta cantidad de cafeína que los controles consumidores de cafeína.

5.3.4.1 Menos consumidores de cafeína

La más baja proporción de consumidores de cafeína entre pacientes con esquizofrenia necesita ser replicada en otro estudio de casos y controles. La diferencia es más evidente para el té (0% en pacientes con esquizofrenia *vs.* 19% en controles). En España, el consumo de té no está muy extendido y tienden a consumirlo personas que se consideran a sí mismas “sofisticadas”. Pensamos que los pacientes con esquizofrenia que tienden a vivir en ambientes nada “sofisticados”, pueden preferir café o bebidas suaves, pero no tenemos datos para comprobar esta impresión. Otra posible explicación es que los pacientes prefieren el café que tiene mayor concentración de cafeína que el té.

Después de controlar por posibles factores de confusión (sexo, edad, fumar y consumo de alcohol), los pacientes con esquizofrenia tienen

aproximadamente la mitad de probabilidad (OR=0,53) de ser consumidor de cafeína. Asumiendo que este resultado sea replicado, la baja prevalencia de consumo de cafeína ha de ser derivada necesariamente de una disminución del inicio o de un mayor abandono del consumo de cafeína (o de ambas). No se recogió información al respecto. Basándonos en nuestra experiencia clínica con pacientes con esquizofrenia españoles, el abandono del consumo de cafeína podría estar asociado a la presión ejercida por los familiares entre aquellos pacientes que viven con sus familiares. Otra posible explicación es que la cafeína puede incrementar los niveles de ansiedad en algunas personas sin esquizofrenia (Broderick y Benjamin, 2004). Es posible que personas con vulnerabilidad a padecer síntomas de ansiedad inducidos por la cafeína estén sobre-representados entre pacientes con esquizofrenia por su enfermedad o por los psicofármacos (algunos de ellos metabolizados por CYP1A2). Sin embargo, en un estudio doble ciego controlado con placebo, que incluyó una muestra de 13 pacientes con esquizofrenia, la administración aguda de cafeína no incrementó los niveles de ansiedad (Lucas *et al.*, 1990).

5.3.4.2 Consumidores más intensos de cafeína

Entre consumidores, el consumo intenso fue significativamente más frecuente entre nuestros pacientes con esquizofrenia que en nuestro grupo control en el análisis univariante (OR=3,2). Después de controlar por posibles factores de confusión, la asociación se mantuvo significativa (OR=1,9). Esta disminución en la OR, sugiere que aunque la esquizofrenia

puede tener un efecto por sí mismo, parte de esta asociación entre el consumo intenso de cafeína y la esquizofrenia puede estar explicada por factores de confusión, sobre todo el consumo de tabaco que se asocia a la esquizofrenia. Para probar definitivamente que la esquizofrenia se asocia por sí misma con el consumo intenso de cafeína, es necesario controlar por los efectos farmacocinéticos del fumar mediante la determinación en plasma de los niveles de cafeína.

5.3.4.3 Asociación del consumo de café, con la nicotina y con el consumo de alcohol

No inesperadamente, el consumo actual de cafeína se asoció con el fumar (OR=2,0) y con el consumo de alcohol (OR=3,8). Al estudiar la cantidad de cafeína consumida, los resultados fueron más complejos. En el análisis univariante, fumar se asoció fuertemente con el consumo intenso de cafeína (OR=4,5) pero el consumo de alcohol parece disminuir casi a la mitad el riesgo de tener un consumo intenso de cafeína (OR=0,56). Cuando la asociación fue explorada mediante técnicas de regresión logística, se encontró que el fumar tenía un efecto muy potente para incrementar el riesgo de tener un consumo intenso de cafeína (OR=7,1), el efecto del alcohol no fue suficientemente significativo (pero OR>1), y la interacción entre fumar y el consumo de alcohol, disminuyó el riesgo (OR=0,28). El consumo intenso de cafeína fue menor en aquellos sujetos que consumían alcohol y tabaco que en aquellos que sólo consumían tabaco.

Como nos faltan datos sobre el curso longitudinal del consumo de tabaco y de cafeína, es difícil discernir sobre la secuencia cronológica de la asociación entre el fumar y el inicio del consumo de cafeína. Han sido descritas algunas interacciones farmacodinámicas entre cafeína y nicotina (Tanda y Goldberg, 2000). En ratas, el consumo crónico de cafeína acelera la adquisición de nicotina auto-administrada y la retirada de cafeína del agua de bebida da lugar a una importante disminución de la ingesta durante la primera sesión en la que el agua no tenía cafeína (Shoaib *et al.*, 1999). También, en humanos, hay algunas evidencia de que la exposición a la cafeína puede potenciar el refuerzo producido por la nicotina (Tanda y Goldberg, 2000).

La asociación entre el fumar y el consumo intenso de cafeína probablemente se explica, al menos en parte, por un efecto farmacocinético. Hidrocarburos policíclicos aromáticos, encontrados en el tabaco, son inductores del citocromo P4501A2 (CYP1A2), y las concentraciones de cafeína en plasma son dos o tres veces inferiores entre fumadores que entre no fumadores con la misma cantidad de cafeína ingerida (de Leon *et al.*, 2003b). Este efecto farmacocinético se ve con más claridad entre pacientes con esquizofrenia que entre controles. Esto es confirmado por una correlación significativa en pacientes con esquizofrenia, que sugiere que aquellos que más fuman, son los que más cafeína consumen. Además, nuestros análisis previos sugirieron un efecto dosis dependiente entre el fumar y la cantidad media de cafeína consumida, un efecto que apareció más relacionado con el número de cigarrillos

consumidos diariamente que con la dependencia nicotínica (Gurpegui *et al.*, 2004).

Después de revisar estudios epidemiológicos en población general y estudios experimentales, Swanson *et al* (1994) sugirieron que el efecto farmacológico de la cafeína del café puede ser parcialmente (no totalmente) responsable de la asociación entre consumo de café y de tabaco.

La asociación entre el consumo de alcohol y la esquizofrenia parece ser compleja. En un estudio suizo que comparó pacientes con esquizofrenia con sujetos de la población general, los pacientes consumían alcohol menos frecuentemente y no en una cantidad mayor. Sin embargo, los pacientes puntuaron más alto en el cuestionario CAGE, lo cual indica que los pacientes pueden tener más problemas relacionados con el alcohol que los sujetos de la población general (Etter y Etter, 2004). El consumo de alcohol se asoció con una probabilidad mayor de consumir cafeína pero, entre sujetos que eran consumidores, parece que el alcohol disminuyó sus necesidades de consumir alta cantidad de cafeína si eran fumadores. De acuerdo con la literatura, los pacientes con historia de consumo de alcohol (abuso o dependencia) refirieron una mayor cantidad de cafeína consumida (Istvan y Matarazzo, 1984; Hughes, 1996).

La compleja interacción entre el consumo de cafeína, de tabaco y de alcohol no ha sido estudiada correctamente mediante estudios que investiguen las tres sustancias simultáneamente (Istvan y Matarazzo, 1984).

En población general, el consumo de cafeína parece asociarse más tempranamente con el consumo de alcohol, pero fuertemente con el consumo de tabaco (Istvan y Matarazzo, 1984). Esta triple asociación entre cafeína, alcohol y el fumar puede ser explicada, al menos en parte, por factores genéticos (Hetteima *et al.*, 1999). En un estudio de alcohólicos israelitas, Amit *et al.* (2004) encontraron que, en el subgrupo de sujetos con historia familiar de alcoholismo, hubo asociaciones entre consumo de alcohol y de cafeína, entre el consumo de alcohol y el fumar y entre el consumo de cafeína y el fumar. En sujetos sin historia familiar de alcoholismo, también encontraron asociación entre consumo de alcohol, consumo de de cafeína y fumar. Sin embargo, no se asociaron el consumo de café y de tabaco. Amit *et al* (2004) sugirieron que sus resultados parecían estar en consonancia con la noción de interacción entre estas conductas de consumo de sustancias, las cuales pueden estar en el ámbito de lo conductual, más que de lo genético. La impulsividad que es mayor en pacientes que abusan de sustancias, podría ser un factor mediador común, y el abuso de sustancias parece producirse entre el pródromos y el primer episodio psicótico (Gut-Fayand *et al.*, 2001); sin embargo, aunque puede que los fumadores no muestren una alta impulsividad, sí pueden mostrar una alta desinhibición (Dervaux *et al.*, 2004).

5.3.4.4 Comparando la asociación entre esquizofrenia y cafeína vs. esquizofrenia y tabaco

Existe una fuerte asociación entre la esquizofrenia y el fumar. En la

presente muestra, al comparar con los controles, la esquizofrenia fue asociada de forma significativa con el fumar actual y con el fumar intenso entre fumadores. Además, entre los pacientes con esquizofrenia, algunos síntomas de la esquizofrenia se asociaron con la dependencia nicotínica (Aguilar *et al.*, 2005). En cuanto al consumo de cafeína se observa que, al comparar con los controles, la esquizofrenia fue asociada de forma significativa con menor consumo de cafeína y con un consumo más intenso entre los consumidores de cafeína. En este caso los síntomas de la esquizofrenia no se asociaron con el consumo de cafeína.

Estas asociaciones entre consumo de cafeína y la esquizofrenia no parece ser tan fuerte y consistente como la asociación entre fumar y esquizofrenia (Gurpegui *et al.*, 2005).

El estudio de Gurpegui *et al* (2004) es el único en la literatura que controla por factores de confusión. En este estudio (Gurpegui *et al.*, 2006) se añade un grupo control, lo cual confiere una mayor precisión. Sin embargo, este estudio tiene la limitación de no contar con mediciones de los niveles plasmáticos de cafeína. En futuros estudios, realizar estas mediciones podrá precisar una mejor definición de consumo intenso de cafeína y un control de los efectos farmacocinéticos del fumar. De la misma manera, en futuros estudios, la evaluación de los problemas relacionados con el alcohol, usando el CAGE o instrumentos similares, podrá ayudar a evaluar el consumo de alcohol de forma más rigurosa.

6. CONCLUSIONES

Primera. La población no psiquiátrica muestra una alta prevalencia de morbilidad psiquiátrica, una importante proporción de la cual no es diagnosticada ni tratada.

Segunda. El consumo de drogas ilegales (en especial cannabis o cocaína) se asocia a morbilidad psíquica inespecífica, aunque no haya sido diagnosticada.

Tercero. La dependencia nicotínica se asocia tanto a morbilidad psíquica inespecífica como a antecedentes de intento de suicidio, lo cual se debería tener en cuenta en los programas para deshabituación tabáquica.

Cuarta. Hay ciertas características que pueden distinguir a los fumadores con alta dependencia nicotínica de los fumadores con baja dependencia. En términos de psicopatología o de conducta suicida, la variable dependencia nicotínica añade una información más relevante que la variable fumar a diario, con lo que esto implica para los estudios clínicos y epidemiológicos en psiquiatría.

Quinta. Los pacientes con esquizofrenia, en comparación con población no psiquiátrica, tienen una mayor prevalencia de haber sido fumador alguna vez en la vida, de ser fumador diario en la actualidad, de tener dependencia nicotínica y de ser fumador intenso.

Sexta. Quienes van a padecer esquizofrenia tienen más riesgo de comenzar a fumar a partir de la edad de 20 años. Esta diferencia se mantiene tras seleccionar a los pacientes que comenzaron a fumar 5 años antes de la enfermedad. Por tanto, es probable que dicha diferencia no sea debida a la interacción con sintomatología prodrómica ni con el tratamiento con psicofármacos.

Séptima. Fumar parece tener efectos distintos en los pacientes con esquizofrenia que en la población no psiquiátrica, independientemente del nivel de dependencia nicotínica. La reducción de la ansiedad (tranquilidad) fue el efecto subjetivo más frecuente y la principal razón por la que más se distinguen los pacientes de los controles.

Octava. La proporción de pacientes con esquizofrenia que consumen cafeína es menor que en la población no psiquiátrica. Los pacientes con esquizofrenia que consumen lo hacen con una mayor intensidad, independientemente de que sean o no fumadores.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Addington J (1998). Group treatment for smoking cessation among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 49: 925-930.
2. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 150: 1856-1861.
3. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24: 189-202.
4. Agosti V, Nunes E, Levin F (2002). Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug and Alcohol Abuse* 28: 643-652.
5. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J (2005). Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: A naturalistic study of complex interaction. *Br J Psychiatry* 186: 215-221.
6. Akhondadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A (2000). Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: Adenosinedopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Ther* 25: 131-137.
7. American Psychiatric Association (1995). *DSM-IV Manual. Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Masson.

8. Amit Z, Weiss S, Smith BR, Markevitch S (2004). Use of caffeine-based products and tobacco in relation to the consumption of alcohol. An examination of putative relationship in a group of alcoholics in Israel. *Eur Addict Res* 10: 22-28.
9. Araya R, Gaete J, Rojas G, Fritsch R, Lewis G (2007). Smoking and common mental disorders: a population-based survey in Santiago, Chile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 42: 874-880.
10. Arias-Horcajadas F, Padín-Calo JJ, Fernández-González MA (1997). Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 25: 379-389.
11. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Wileyto EP, Schmitz KH, Shields PG (2006). Effect of team sport participation on genetic predisposition to adolescent smoking progression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 433-441.
12. Barnes TRE (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*, 154: 672-676.
13. Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 188: 237-242.
14. Barone JJ, Roberts HR (1996). Caffeine Consumption. *Food Chem Toxicol* 34: 119-129.
15. Barr AM, Procyshyn RM, Hui P, Johnson JL, Honer WG (2008). Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 100: 252–260.

16. Becoña E y Míguez MC (2004). Smoking and depressive symptoms among children ages 11 to 16 years. *Psychol Rep* 95: 953-956.
17. Becoña E y Vázquez FL (1999). Psicopatología del tabaquismo. *Trastornos adictivos* 1: 27-33.
18. Benowitz NL (1990). Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med*, 41: 277-288.
19. Benowitz NL, Hall SM, Modin G (1989). Persistent increase in caffeine concentrations in people who stop smoking. *BMJ* 298: 1075-1076.
20. Benson JI, David JJ (1986). Coffee eating in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 143: 940-941.
21. Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P (2001). Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 42: 393-402.
22. Berlin I, Singleton EG, Pedarriosse A-M, Lancrenon S, Rames A, Aubin H-J, Niaura R (2003). The modified reasons for smoking scale: factorial structure, gender effects and relationship with nicotine dependence and smoking cessation in French smokers. *Addiction* 98: 1575-1583.
23. Bertz RJ, Granneman GR (1997). Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 32: 210-258.

24. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock Nurnberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T (1998). Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 55: 964-965.
25. Botts S, Littrell R, de Leon J (2004). Variables associated with high olanzapine dosing in a state hospital. *J Clin Psychiatry* 65: 1138-1143.
26. Bovasso GB (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 158: 2033-2037.
27. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V (2004). Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 39-44.
28. Breslau N, Fenn N, Peterson EL (1993a). Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug Alcohol Depend* 33: 129-137.
29. Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, Kessler R (2001). Nicotine dependence in the United States: Prevalence, trends and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 58: 810-816.
30. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P (1993b). Vulnerability to psychopathology in nicotine-dependent smokers: an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 150: 941-946.
31. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P (1993c). Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry* 50: 31-35.

32. Breslau N, Klein DF (1999). Smoking and panic attacks: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1141-1147.
33. Breslau N, Novak SP, Kessler RC (2004). Daily smoking and the subsequent onset of psychiatric disorders. *Psychol Med* 34: 323-333.
34. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC (2005). Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 62: 328-334.
35. Brice CF, Smith AP (2002). Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. *Psychopharmacology* 164: 188-192.
36. Broderick P, Benajmin Ab (2004). Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J Okla State Med Assoc* 97: 538-542.
37. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA (2004). Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 161: 1211-1218.
38. Brosse J (1990). Tabac. En: *La magie des plantes*; pp. 286-292. París: Espaces libres.
39. Bruce M, Scott N, Shine P, Lader M (1992). Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 49: 867-869.
40. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, Schnoll SH, Lawton MJ (1991). Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med* 115: 774-777.

41. Buckley TC, Kamholz BW, Mozley SL, Gulliver SB, Holohan DR, Helstrom AW, Walsh K, Morissette SB, Kassel JD (2005). A psychometric evaluation of the Smoking Consequences Questionnaire–Adult in smokers with psychiatric conditions. *Nicotine Tob Res* 7: 739-745.
42. Calabresi M, Casu G, Dalle Luche R (1991). La prevalenza del fumo di tabacco nei pazienti psichiatrici. *Minerva Psichiatr* 32: 89-92.
43. Campo-Arias A, Haydar-Ghisays R, Bermudez-de-León A, Suárez-Jiménez M, Ayola Gómez C (1998). Tabaquismo en pacientes psiquiátricos ambulatorios. *Revista ABP-APAL* 20: 71–74.
44. Carvajal C, Passig C, San Martin RE, Zuñiga A (1989). Prevalencia del consumo de cigarrillos en pacientes psiquiátricos. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 35: 145-151.
45. Casas M, Prat G, Robledo P, Barbanoj M, Kulisevsky J, Jane F (2000). Methylxanthines reverse the adipsic and aphagic syndrome induced by bilateral 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 257-263.
46. Caskey NH, Jarvik ME, Wirshing WC, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Eisenberger NI, Huerta L, Terrace SM, Olmstead RE (2002). Modulating tobacco smoking rates by dopaminergic stimulation and blockade. *Nicotine Tob Res* 4: 259-266.
47. Clementz G, Dailey JW (1988). Psychotropic effects of caffeine. *Am Fam Physician* 37: 167-172.

48. Chandra PS, Carey MP, Carey KB, Jairam KR, Girish NS, Rudresh HP (2005). Prevalence and correlates of tobacco use and nicotine dependence among psychiatric patients in India. *Addict Behav* 30: 1290-1299.
49. Collins AC, Marks MG (1989). Differential effect of chronic nicotine treatment on nicotinic receptor numbers in various brain regions of mice. *J Subst Abuse* 1: 273-286.
50. Court JA, Piggot MA, Lloyd S, Cookson N, Ballard CG, McKeith IG, Perry RH, Perry EK (2000). Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience* 98: 79-87.
51. Currie SR (2004). Confirmatory factor analysis of the Reasons for Smoking Scale in alcoholics. *Nicotine Tob Res* 6: 465-470.
52. Dager SR, Layton ME, Strauss W, Richards TL, Heide A, Friedman SD, Artru AA, Hayes CE, Posse S (1999). Human brain metabolic response to caffeine and the effects of tolerance. *Am J Psychiatry* 56: 229-237.
53. Daily JW, Fredholm BB (1998). Caffeine: an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 51: 199-206.
54. Dalack GW, Healy D, Meador-Woodruff JH (1998). Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 155: 1490-1501.

55. Degenhardt L, Hall W (2001). The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Nicotine Tob Res* 3: 225-234.
56. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2001a). Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 96: 1603-1614.
57. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2001b). The relationship between cannabis use and other substance use in the general population. *Drug Alcohol Depend* 64: 319-327.
58. de Freitas B, Schwartz G (1979). Effects of caffeine in chronic psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 136: 1337-1338.
59. de Leon J (1996). Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 22: 405-409.
60. de Leon J (2003). Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 6: 57-72.
61. de Leon J (2004). Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 55: 491-493.
62. de Leon J, Becoña E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ (2002a). The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 63: 812-816.

63. de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla J, Simpson GM (1995). Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 152: 453-455.
64. de Leon J, Diaz FJ (2002). Smoking in bipolar and schizophrenic patients [letter]. *J Clin Psychiatry* 63: 368-369.
65. de Leon J, Diaz F (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76: 135-157.
66. de Leon J, Diaz FJ, Becoña E, Gurpegui M, Jurado D, Gonzalez-Pinto A (2003a). Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addict Behav* 28: 1481-1486.
67. de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM (2005). Does clozapine decrease smoking?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 757-762.
68. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L (2002b). Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 56: 47-54.
69. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L, Ghosheh OH, Dwoskin LP, Crooks PA (2003b). A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 165-171.
70. de Leon J, Gurpegui M, Díaz FJ (2007a). Epidemiology of comorbid tobacco use and schizophrenia: thinking about risks and protective factors. *J Dual Diagn* 3: 9-25.

71. de Leon J, Rendon DM, Baca-Garcia E, Aizpuru F, Gonzalez-Pinto A, Anitua C, Diaz FJ (2007b). Association between smoking and alcohol use in the general population: stable and unstable odds ratios across two years in two different countries. *Alcohol Alcohol* 42: 252-257.
72. de Leon J, Verghese C, Tracy J, Josiassen R, Simpson GM (1994). Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: A review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 35: 408-419.
73. deRuiter W, Faulkner G (2006) Tobacco harm reduction strategies: the case for physical activity. *Nicotine Tob Res* 8: 157-168.
74. Dervaux A, Baylé JF, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO (2004). Nicotine use and disinhibition. *Schizophr Res* 128: 229-234.
75. Dervaux A, Laqueille X (2007). Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects. *Encephale* 33: 629-632.
76. Diaz FJ, de Leon J (2002). Excessive antipsychotic dosing in two state hospitals. *J Clin Psychiatry* 63: 998-1003.
77. Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, Merikangas KR (2002). Smoking and Depresión: an examination of mechanisms of comorbidity. *Am J Psychiatry* 159: 947-953.
78. Diwan A, Castine M, Pomerlau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW (1998). Different prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenia vs mood disorders. *Schizophr Res* 33: 113-118.

79. Dixon DA, Fenix LA, Kim DM, Raffa RB (1999). Indirect modulation of dopamine D2 receptors as potential pharmacotherapy for schizophrenia: I. Adenosine agonists. *Ann Pharmacother*, 33: 408-419.
80. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328: 1519-1527.
81. Donovan JL, DeVane CL (2001). A primer of caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical pharmacology. *Psychopharmacol Bull* 35: 30-48.
82. Drew AE, Derbez AE, Werling LL (2000). Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex. *Synapse* 38: 10-16.
83. Eaton WW, McLeod J (1984). Consumption of coffee or tea and symptoms of anxiety. *Am J Public Health* 74: 66-68.
84. El-Guebaly N, Cathcart J, Currie S, Brown D, Gloster S (2002). Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders. *Psychiatr Serv* 53: 1166-1170.
85. El-Guebaly N, Hodgins DC (1992). Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 37: 704-710.
86. Elkhazen C, Chauchot F, Canceil O, Krebs MO, Bayle FJ (2003). Prodromal symptoms of schizophrenia (in French). *Encephale* 29: 469-477.
87. Esterberg ML, Jones EM, Compton MT, Walker EF (2007). Nicotine consumption and schizotypy in first-degree relatives of individuals with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 97: 6-13.

88. Etter M, Etter JF (2004). Alcohol consumption and the CAGE test in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder and in the general population. *Schizophr Bull* 30: 947-956.
89. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Henderson DC, Schoenfeld DA, Goff DC, Rigotti NA (2005). A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 25: 218-225.
90. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC (2001). A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 3: 397-403.
91. Eysenck HJ (1983). A note on smoking, personality and reasons for smoking. *Psychol Med* 13: 447-448.
92. Fagerström KO, Heatherton TF, Kozlowski LT (1990). Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* 69: 763-765.
93. Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, Puska P, Ramström L, Zatoński W (1996). Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparison among countries and categories of smokers. *Tob Control* 5: 52-56.
94. Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, Marsden J, Taylor C, Meltzer H (2001). Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 179: 432-437.

95. Farrell M, Howes S, Taylor C, Lewis G, Jenkins R, Bebbington P, Jarvis M, Brugha T, Gill B, Meltzer H (1998). Substance misuse and psychiatric comorbidity: an overview of the OCPS National Psychiatric Morbidity Survey. *Addict Behav* 23: 909-918.
96. Fernandez E, Schiaffino A, Borrell C, Benach J, Ariza C, Ramon JM, Twose J, Nebot M, Kunst A (2006). Social class, education, and smoking cessation: Long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine Tob Res* 8: 29-36.
97. Ferré S (1997). Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum: implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 133: 107-120.
98. Ferré S, Herrera-Marschitz M, Grabowska-Anden M, Casas M, Ungerstedt U, Anden NE (1991). Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: II. Postsynaptic dopamine agonism and adenosine antagonism of methylxanthines in short-term reserpinized mice. *Eur J Pharmacol* 192: 31-37.
99. Fiore MC, Newcombe P, Mc Bride P, eds. (1993). *Natural history and epidemiology of tobacco use and addiction*. New York: Oxford University Press.
100. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1994). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Clinician version). American Psychiatric Association, Washington, DC.
101. Flórez J ed. (1994). *Farmacología humana*. Barcelona: Masson-Salvat.

102. Forchuk C, Norman R, Malla A, Martin ML, McLean T, Cheng S, Diaz K, McIntosh E, Rickwood A, Vos S, Gibney C (2002). Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect Psychiatr Care* 38: 41-49.
103. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 587-592.
104. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, Allensworth D, Guzman-Bonilla A, Clement B, Ball MP, Kutnick J, Pender V, Martin LF, Stevens KE, Wagner BD, Zerbe GO, Soti F, Kem WR (2008). Initial Phase 2 Trial of a Nicotinic Agonist in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1 [enviado para publicar]
105. Furlong FW (1975). Possible psychiatric significance of excessive coffee consumption. *Can Psychiatr Assoc J* 20: 577-583.
106. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW (1995). Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic out-patients. *J Clin Psychiatry* 56: 344-346.
107. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feinhold A, Rounsaville BJ, Kosten RT (2002). A placebo-controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52: 53-61.

108. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR (2000). Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 1835-1842.
109. Glassman AH (1993). Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 150: 546-553.
110. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S (2001). Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 357: 1929-1932.
111. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J (1990). Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 264: 1546-1549.
112. Glynn SM, Sussman S (1990). Why patients smoke. *Hosp Community Psychiatry* 41: 1027-1028.
113. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, Rutter C (1997). The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 27: 191-197.
114. Goldberg DP, Hillier VF (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 9: 139-145.
115. González-Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, de Leon J (1998). Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59: 225-228.

116. Goodman LS, Gilman A, Rall T, Nies A, Taylor P, eds (1991). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Editorial Panamericana.
117. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA (2004). Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1107-1115.
118. Gurpegui M, Aguilar MC, de León J (2000). Smoking in schizophrenia: Prevalence and associated features [abstract]. *Eur Psychiatry* 15: 306s.
119. Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Diaz FJ, de Leon J (2004). Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 30: 935-945.
120. Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Diaz FJ, de Leon J (2006). Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: A case-control study. *Schizophr Res* 86: 276-283.
121. Gurpegui M, Jurado D, Luna JD, Fernández-Molina C, Moreno-Abril O, Gálvez R (2007a). Personality traits associated with caffeine intake and smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 997–1005.
122. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Aguilar MC, Diaz FJ, Quintana HM, de Leon J (2005). Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample. *Schizophr Res* 76: 113-118.
123. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Aguilar MC, Diaz FJ, de Leon J (2007b). Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study. *Compr Psychiatry* 48: 186-191.

124. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Lôo H, Poirier MF, Krebs MO (2001). Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res* 102: 65-72.
125. Guy W (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised edition*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS).
126. Hagg S, Spigset O, Mijorndal T, Dahlvist R (2000). Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 49: 59-63.
127. Hamera E, Schneider JK, Deviney S (1995). Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 183: 559-565.
128. Hall RG, Duhamel M, McClanhan R, Miles G, Nason C, Rosen S, Schiller P, Tao-Yonenaga L, Hall SM (1995). Level of functioning, severity of illness and smoking status among chronic psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 183: 468-471.
129. Hays LR, Farabee D, Miller W (1998). Caffeine and nicotine use in an addicted population. *J Addict Dis* 17: 47-54.
130. Hartman N, Leon GB, Glynn SM, Wilkins JN, Jarvik ME (1991). Transdermal nicotine and smoking behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 148: 374-375.

131. Hakko H, Lintunen J, Lappalainen J, Mäkikyrö T, Räsänen P, Timonen M; STUDY-70 Workgroup (2006). Nicotine use and dependence and their association to psychiatric disorders in a large sample of adolescent psychiatric inpatients. *Addict Behav* 31: 1873-1880.
132. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addiction* 86: 1119-1127.
133. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J (1998). Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes per day. *Br J Addiction* 84: 791-800.
134. Herrán A, de Santiago A, Sandoya M, Fernández MJ, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL (2000). Determinants of smoking behavior in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 41: 373-381.
135. Hettema JM, Corey LA, Kendler KS (1999). A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 57: 69-78.
136. Hill AB, Doll R (1956). Lung cancer and tobacco; the B.M.J.'s questions answered. *BMJ* 19: 1160-1163.
137. Holden RJ. Schizophrenia, smoking and smog (1995). *Holist Nurs Pract* 9: 74-82.
138. Holder RJ, Mooney PA, Newman JC (1994). Schizophrenia: an extended etiological explanation. *Med Hypotheses* 42: 115-123.

139. Hosmer DW, Lemeshow S (2000). Applied logistic regression. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc.
140. Hughes JR (1996). What alcohol/drug abuse clinicians need to know about caffeine. *Am J Addict* 5: 49-57.
141. Hughes JR (2001). Distinguishing nicotine dependence from smoking: Why it matters to tobacco control and psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 58: 817-818.
142. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA (1986). Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 143: 993-997.
143. Hughes JR, McHugh P, Holtzman M (1988). Caffeine and Schizophrenia. *Psychiatr Serv* 49: 1415-1417.
144. Hyde AP (1990). Response to "effect of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients." *Schizophr Bull* 16: 371-372.
145. Ikard FF, Green DE, Horn D (1969). A scale used to differentiate between types of smoking as related to management of affect. *Int J Addict* 4: 629-639.
146. Ismail K, Sloggett A, De Stavola B (2000). Do common mental disorders increase cigarette smoking? Results from five waves of a population-based panel cohort study. *Am J Epidemiol* 152: 651-657.
147. Istvan J, Matarazzo JD (1984). Tobacco, alcohol and caffeine use: a review of their interrelationships. *Psychol Bull* 95: 301-326.

148. Itkin O, Nemets B, Einat H (2001). Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry* 62: 269-272.
149. John U, Meyer C, Rumpf H, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U (2003). Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol & Alcoholism* 38: 606-612.
150. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS (2000). Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 284: 2348-2351.
151. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29: 409-416.
152. Kalman D (2002). The subjective effects of nicotine: methodological issues, a review of experimental studies, and recommendations for future research. *Nicotine Tob Res* 4: 25-70.
153. Kalman D, Morissette SB, George TP (2005). Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 14: 106-23
154. Kalman D, Smith SS (2005). Does nicotine do what we think it does? A meta-analytic review of the subjective effects of nicotine in nasal spray and intravenous studies with smokers and nonsmokers. *Nicotine Tob Res* 7: 317-333.

155. Kandel DB, Huang FY, Davies M (2001). Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug and Alcohol Depend* 64: 233-241.
156. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS, Shader RI (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *Pharmacokin Pharmacodynam* 37: 693-703.
157. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 3: 261-276.
158. Kelly C, McCreadie RG (1999). Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 156: 1751-1757.
159. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC (1993). Smoking and major depression: A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 50: 36-43.
160. Kendler KS, Prescott CA (1999). Caffeine intake, tolerance and withdrawal in women: A population-based twin study. *Am J Psychiatry* 28: 35-40.
161. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 54: 313-321.
162. Kim DS, Palmiter RD (2003). Adenosine receptor blockade reverses hypophagia and enhances locomotor activity of dopamine-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 1346-1351.

163. Klein JP, Moeschberger ML (1997). *Survival Analysis. Techniques for Censored and Truncated Data*. New York: Springer.
164. Koczapski A, Paredes J, Kogan C, Ledwidge B, Higenbottam J (1989). Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients. *Schizophr Bull* 15: 339-344.
165. Kruger A (1996). Chronic psychiatric patients use of caffeine: pharmacological effects and mechanisms. *Psychol Rep* 78: 915-923.
166. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 284: 2606-2610.
167. Lavin M, Siris S, Mason S (1996). What is the clinical importance of cigarette smoking in schizophrenia?. *Am J Addict* 5: 189-208.
168. Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001). Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 108: 654-660.
169. Leibenluft E, Fiero PL, Bartko JJ, Moul DE, Rosenthal NE (1993). Depressive symptoms and the self-reported use of alcohol, caffeine, and carbohydrates in normal volunteers and four groups of psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 150: 294-301.
170. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R (2002). Association of promoter variants in the $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptor gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 1085-1096.

171. Liao DL, Yang JY, Lee SM, Chen H, Tsai SJ (2002). Smoking in chronic schizophrenic inpatients in Taiwan. *Neuropsychobiology* 45: 172-175.
172. Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin NG, Heath AC (2004). Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1026–32.
173. Llerena A, de la Rubia A, Peñas-Lledó EM, Diaz FJ, de Leon J (2003). Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital. *Schizophr Res* 60: 313-317.
174. Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med* 16: 135-140.
175. Lohr JB, Flynn K (1992). Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 8: 93-102.
176. Lorist MM, Tops M (2003). Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain Cogn* 53: 82-94.
177. Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D (1990). Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 28: 35-40.
178. Lucksted A, Dixon LB, Semblly JB (2000). A focus group pilot study of tobacco smoking among psychosocial rehabilitation clients. *Psychiatr Serv* 51: 1544-1548.

179. Lyon ER (1999). A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 50: 1346-1350.
180. Malone KM, Waternaux C, Hass GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ (2003). Cigarette smoking, suicidal behaviour, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 160: 773-779.
181. Martin Perez C, Pedrosa Garcia R, Herrero Martin JJ, Luna del Castillo J de D, Ramirez Garcia P, Saez Garcia JM (2003). Prevalence of psychiatric pathology at a rural health centre. *Aten Primaria* 31: 39-46.
182. Martínez JM, Del Rio MC, López N, Álvarez FJ (1999). Illegal drug-using trends among students in a Spanish university in the last decade (1984-1994). *Subst Use Misuse* 34: 1281-1297.
183. Martínez Llamas A (1982). El tabaco y su historia. En: *Manual de patología tabáquica*; pp. 19-22. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
184. Martínez-Ortega JM, Jurado D, Gurpegui M (2008). Nicotine dependence vs. daily smoking as a meaningful variable: implications for clinical and epidemiological psychiatric studies. [Enviado para publicar]
185. Martínez-Ortega JM, Jurado D, Martinez-Gonzalez MA, Gurpegui M (2006). Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict Behav* 31: 1722-1729.
186. Martinez-Ortega JM, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J (2004). Tabaco y esquizofrenia. *Adiciones* 16: 177-190.

187. Mayo KM, Falkowski W, Jones CA (1993). Caffeine: Use and effects in long-stay psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 15: 543-545.
188. McCarthy RH (1994). Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 27: 210-211.
189. McChargue DE, Gulliver SB, Hitsman B (2002). Would smokers with schizophrenia benefit from a more flexible approach to smoking treatment. *Addiction* 97: 785-793.
190. McCreadie RG (2002). Use of drugs, alcohol, and tobacco by people with schizophrenia: Case-control study. *Br J Psychiatry* 181: 321-325.
191. McEvoy JP, Brown S (1999). Smoking in first-episode patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1120-1121.
192. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin E, Rose JE (1995a). Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 119: 124-126.
193. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J (1995b). Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 37: 550-552.
194. McGee R, Williams S, Nada-Raja S (2005). Is cigarette smoking associated with suicidal ideation among young people? *Am J Psychiatry* 162: 619-620.
195. Mc Glashan TH (2003). Commentary: Progress, issues, and implications in prodromal research: An inside view. *Schizophr Bull* 29: 851-858.

196. Mikkelsen EJ (1978). Caffeine and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 39: 732-736.
197. Missak SS (1991). Exploring the role of an endogenous caffeine-like substance in the pathogenesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 36: 157-161.
198. Monardes N, ed (1989). *La historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
199. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 28: 319-28.
200. Munetz MR, Benjamin S (1988). How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry* 39: 1172-1177.
201. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M (2007). Cigarette smoking weakens exercise habits in healthy men. *Nicotine Tob Res* 9: 1027-1032.
202. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH (1995). Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 76: 157-162.
203. Nordberg A, Romanelli L, Sundwall A, Bianchi C, Beani L (1989). Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release on nicotinic receptors in rats and guinea pigs. *Br J Pharmacol* 98: 71-78.
204. O'Brien CP (1996). Drug addiction and drug abuse. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; pp. 557-577. New York: McGraw-Hill.

205. Olausson P, Engel JA, Söderpalm (2002). Involvement of serotonin in nicotine dependence: Process relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 757-771.
206. Olincy A, Young DA, Freedman R (1997). Increased levels of nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 42: 1-5.
207. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ (2004). Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1433-1441.
208. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, Marzilli Ericson G, Weiss RD, Sachs GS (2006). The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67: 1907-11.
209. Oyewumi LK (1998). Smoking cessation and clozapine side effects. *Can J Psychiatry* 43: 748.
210. Patkar A, Gopalakrishan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP (2002). Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 190: 604-610.
211. Paton C, Beer D (2001). Caffeine: The forgotten variable. *Int J Psych Clin Pract* 5: 231-236.
212. Pascual F, Vicéns S (2004). Aspectos históricos, sociales y económicos del tabaco. *Adicciones* 16 (supl 2): 13-24.

213. Peralta V, Cuesta MJ (1994a). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 21: 44-50.
214. Peralta V, Cuesta MJ (1994b). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53: 31-40.
215. Perkins KA, Gerlach D, Broge M, Fonte C, Wilson A (2001). Reinforcing effects of nicotine as a function of smoking status. *Exp Clin Psychopharmacol* 9: 243-250.
216. Pinilla J, González B (2001). Profile of the population of Spain with respect to the smoking habit, period 1993-1997. *Eur J Public Health* 11: 346-51.
217. Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, Olie JP, Attar-Levy D (2002). Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 529-537.
218. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Flessland KA, Basson SM (1992). Relationship of Tridimensional Personality Questionnaire scores and smoking variables in female and male smokers. *J Subst Abuse* 4: 143-154.
219. Rang HP, Dale MM eds. (1992). *Farmacología*. Barcelona: Churchill - Livingstone.

-
220. Riala K, Alaräisänen A, Taanila A, Hakko H, Timonen M, Räsänen P (2007a). Regular daily smoking among 14-year-old adolescents increases the subsequent risk for suicide: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 68: 775-780.
221. Riala K, Hakko H, Isohanni M, Pouta A, Rasanen P (2005). Is initiation of smoking associated with the prodromal phase of schizophrenia?. *J Psychiatry Neurosci* 30: 26-32.
222. Riala K, Viilo K, Hakko H, Räsänen P, STUDY-Seventy Research Group (2007b). Heavy daily smoking among under 18-year-old psychiatric inpatients is associated with increased risk for suicide attempts. *Eur Psychiatry* 22: 219-222.
223. Rihs M, Muller C, Bauman P (1996). Caffeine consumption in hospitalised psychiatric patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246: 83-92.
224. Rihmer Z, Döme P, Gonda X, Kiss HG, Kovács D, Seregi K, Teleki Z (2007). Cigarette smoking and suicide attempts in psychiatric outpatients in Hungary. *Neuropsychopharmacol Hung* 9: 63-67.
225. Roll JM, Higgins ST, Steingard S, McGinley M (1998). Use of monetary reinforcement to reduce the cigarette smoking of persons with schizophrenia: a feasibility study. *Exp Clin Psychopharmacol* 6: 157-161.
226. Rondina Rde C, Gorayeb R, Botelho C (2007). Psychological characteristics associated with tobacco smoking behavior. *J Bras Pneumol* 33: 592-601.
227. Rowell PP, Carr LA, Garner AC (1989). Stimulation of ³H-dopamine release by nicotine in rats nucleus accumbens. *J Neurochemi* 49: 1449-1454.

228. Roczapski A, Paredes J, Kogan C, Ledwidge B, Higenbottam J (1989). Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15: 339-344.
229. Rubio G y Santo-Domingo J (2004). El tabaco: estimulante paradójico. En: *Todo sobre las drogas*; pp. 115-127. Madrid: mr Prácticos.
230. Salokangas R, Saarijarvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Syvalahti E (1997). Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 23: 55-60.
231. Salokangas RK, Vilkmann H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Alanen A, Syvälahti E, Hietala J (2000). High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 157: 632-634.
232. Sawynok J (1995). Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drug* 49: 37-50.
233. Schmitz N, Kruse J, Kugler J (2003). Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 160: 1670-1676.
234. Schneier FR, Siris SG (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 175: 641-652.
235. Shiffman S (1989). Tobacco “chippers” –individual differences in tobacco dependence. *Psychopharmacol* 97: 539-547.

236. Shoaib M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR (1999). Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacol* 142: 327-333.
237. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR (1992). Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 327: 1109-1114.
238. Simpson GM, Angus JWS (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212: 11-19.
239. Siahpush M, McNeill A, Borland R, Fong GT (2006). Socioeconomic variations in nicotine dependence, self-efficacy, and intention to quit across four countries: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 15: 71-75.
240. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C (1999). Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 21: 580-582.
241. Sobell LC, Cunningham JA, Sobell MB (1996). Recovery from alcohol problems with and without treatment: prevalence in two population surveys. *Am J Public Health* 86: 966-972.
242. Spring B, Pingitore R, McChargue DE (2003). Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers. *Am J Psychiatry* 60: 316-322.

243. Srinivasan TN, Thara R (2002). Smoking in schizophrenia – all is not biological. *Schizophr Res* 56: 67-74.
244. Stasser K, Moeller-Saxone K, Meadows G, Hocking B, Stanton J, Kee P (2002). Smoking cessation in schizophrenia. *Aust Fam Physician* 31: 21-24.
245. Stimmel GL, Falloon I (1983). Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco smoking – case report. *J Clin Psychiatry* 44: 420-422.
246. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R (2006). Increased caffeine and nicotine consumption in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 86: 269-275.
247. Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G (1990). Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. *Ciba Foundation Symposium* 152: 169-180.
248. Swanson JA, Lee JW, Hopp JW (1994). Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 19: 229-256.
249. Tanda G, Goldber S (2000). Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 47-64.
250. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamäki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P (2000). Smoking and the risk of suicide. *Acta Psychiatr Scand* 101: 243-245.
251. Tanskanen A, Viinamaki H, Koivuma-Honkanen HT, Jaaskelainen J, Lehtonen J (1998). Smoking and suicidality among psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 155: 129-130.

252. Tate JC, Pomerleau CS, Pomerleau OF (1994). Pharmacological and non pharmacological smoking motives: a replication and extension. *Addiction* 89: 321-330.
253. Test MA, Wallisch LS, Allness DJ, Ripp K (1989). Substance use in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 15: 465-476.
254. Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB, Swift RM (2005). Subjective and physiological responses to smoking cues in smokers with schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 7: 421-429.
255. Ucok A, Polat A, Bozkurt O, Meteris H (2004). Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 434-437.
256. Upadhyaya HP, Deas D, Brady KT, Kruesi M (2002). Cigarette smoking and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1294-1305.
257. Uzun O, Cansever A, Basoglu C, Ozsahin A (2003). Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend* 70: 187-192.
258. Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT (1997). Temperament and substance abuse in schizophrenia: Is there a relationship? *J Nerv Ment Dis* 185: 283-288.
259. van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction* 102: 1181-1182.

260. Van Os J, Back M, Hanssen M, Bijl R, De Graaf R, Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am J Psychiatry* 156: 319-327.
261. Vila Córcoles A, Espinosa Mata E, Pardo Fonfría C, Martín Vallés H, Castellón Fantova A, Llor Vilá C. (1993). An epidemiological study on the alcohol consumption habits in an urban population. *Aten Primaria* 11: 412-415.
262. Vinarova E, Vinar O, Kalvach Z (1984). Smokers need higher doses of neuroleptic drugs. *Biol Psychiatry* 19: 1265-1268.
263. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, Ostacher MJ, Fossey MD (2005). Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry* 27: 321-328.
264. Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan R (2001). Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 635-637.
265. Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Statham DJ, Martin NG (2000). Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 30: 443-454.
266. Wiesbeck GA, Kuhl HC, Yaldizli O, Wurst FM (2008). Tobacco Smoking and Depression - Results from the WHO/ISBRA Study. *Neuropsychobiology* 18: 26-31.

267. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G (2006). Self-reported psychotic symptoms in the general population. Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Study. *Br J Psychiatry* 188: 519-526.
268. Winstead DK (1976). Coffee consumption among psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 133: 1447-1450.
269. Zammit S, Allebeck P, Dalman C (2003). Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry* 160: 2216-2221.
270. Zaslove MO, Beal M, McKinney RE (1991). Changes in behaviors of inpatients after a ban on the sale of caffeinated drinks. *Hosp Community Psychiatry* 42: 84-85.
271. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ (1994). Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 45: 204-206.
272. Zigmond AS, Snaith RP (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-370.
273. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 141-143.



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Addictive Behaviors 31 (2006) 1722–1729

**ADDICTIVE
BEHAVIORS**

Short communication

Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity

José María Martínez-Ortega ^a, Dolores Jurado ^b, Miguel Angel Martínez-González ^c,
Manuel Gurpegui ^{a,*}

^a Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada, Av. Madrid 11,
E-18071 Granada, Spain

^b Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Granada, Av. Madrid 11,
E-18071 Granada, Spain

^c Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Navarre, Irunlarrea 1,
E-31080 Pamplona, Spain

Abstract

The purpose of this study was to examine the association of smoking and nicotine dependence with psychiatric morbidity, controlling for the potential confounding effect of smoking on the relationship between the use of other substances and psychiatric morbidity. A sample of 290 adults were interviewed at a primary health centre (patients, 58%; patients' relatives, 34%; staff, 8%) to inquire about their tobacco, caffeine, alcohol, and illegal drug consumption. Psychiatric morbidity, defined by a score >6 on the General Health Questionnaire (GHQ-28), showed a strong direct association with nicotine dependence. The use of illegal drugs, but not of alcohol, was also strongly associated with psychiatric morbidity, after controlling for smoking. Both smoking and high nicotine dependence were also associated with use of caffeine, alcohol, cannabis and cocaine. High nicotine dependence may be considered as an expression of individual psychopathologic vulnerability. Tobacco may have a central facilitating role in the use of caffeine, alcohol, and illegal drug.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Smoking; Nicotine dependence; Cannabis; Cocaine; Psychiatric morbidity

* Corresponding author. Tel.: +34 958 240704; fax: +34 958 246187.

E-mail addresses: chemam@marca.es (J.M. Martínez-Ortega), djurado@ugr.es (D. Jurado), mamartinez@unav.es (M.A. Martínez-González), gurpegui@ugr.es (M. Gurpegui).

1. Introduction

Co-morbidity between use, abuse or dependence of addictive substances (legal or illegal) and mental disorders has been well documented. In the general population, affective, anxiety and psychotic disorders are associated with both current tobacco use (Breslau, Novak, & Kessler, 2004; Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2001a; Farrell et al., 2001) and nicotine dependence (Farrell et al., 2001; Schmitz, Kruse, & Kugler, 2003). The relationship between caffeine and anxiety or psychological distress has been observed in intervention studies (Brice & Smith, 2002; Dager et al., 1999), though a large population study (Eaton & McLeod, 1984) found no association between the consumption of coffee or tea and symptoms of anxiety. The co-morbidity between alcohol dependence and other psychiatric disorders is consistent across different studies: alcohol dependence co-occurs with psychotic, affective and anxiety disorders (Degenhardt et al., 2001a; Farrell et al., 2001; Kessler et al., 1997).

The association of illegal drug use or dependence with affective and anxiety disorders has been established in some studies (Agosti, Nunes, & Levin, 2002; Farrell et al., 2001) but not all (Degenhardt et al., 2001a). A 15-year follow-up study (Bovasso, 2001) has demonstrated that cannabis abuse is a risk factor for depression. Cannabis use increases the risk of psychosis in psychosis-free persons and may precipitate the development of psychosis in persons who are vulnerable to psychotic disorder (van Os et al., 2002). Cannabis dependence is associated with antisocial personality, conduct disorder (Agosti et al., 2002) and psychosis (Degenhardt et al., 2001a) in the general population.

Previous studies in the general population have shown that the consumption (use, abuse or dependence) of addictive substances are inter-related. Current tobacco use and nicotine dependence are associated with the use, abuse or dependence of both alcohol and illegal drugs (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2001b; Schmitz et al., 2003); and tobacco smoking is associated with caffeinated beverage consumption (de Leon et al., 2003). Alcohol dependence is strongly associated with use or dependence of cannabis (Agosti et al., 2002; Degenhardt et al., 2001b), nicotine dependence (John et al., 2003) and caffeine consumption (Amit, Weiss, Smith, & Markevitch, 2004). Cannabis use, abuse or dependence increases the likelihood of use of tobacco, alcohol, sedatives, stimulants and opiates, and the likelihood of dependence of all these four types of substances (Degenhardt et al., 2001b).

Since there is an association among the use of these substances, the aim of present study was to clarify the association of smoking and nicotine dependence with psychiatric morbidity, and to control for the potential confounding effect of smoking on the relationship between the use of other substances and psychiatric morbidity.

2. Methods

2.1. Subjects

The participants of this cross-sectional study were recruited at a primary health service in the city of Granada (southern Spain), during the time period between September 2002 and March 2003. The sample comprised 290 individuals of age 18 or over, including patients (58.3%), family members of patients (34.1%) and staff working in the service (7.6%); four additional subjects were excluded, one suffering from bipolar disorder and three from schizophrenia. The recruitment came to an end when 100

consecutive daily smokers participated, which represents a 34.5% prevalence, the same as the one found in the general population of Spain (Pinilla & González, 2001). The subjects were interviewed after they had read a detailed consent form and agreed to participate in this anonymous survey. Information was collected using a structured questionnaire that included information on the following data (in this order): (1) socio-demographic characteristics; (2) consumption of tobacco, alcohol, caffeine, and illegal drugs; and (3) psychiatric morbidity.

2.2. Instruments

A Spanish version (Lobo, Pérez-Echeverría, & Artal, 1986) of the 28-item version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) (Goldberg & Hillier, 1979) was used to detect psychiatric morbidity. The subjects were defined as probable psychiatric “cases” when they scored >6 ; this cut-off line provides a sensitivity of 77–89% and a specificity of 86–90% (Goldberg et al., 1997; Lobo et al., 1986). The subjects were also asked whether they were suffering from any psychiatric disorder and whether they were using psychotropic medication (or had in the past).

In response to queries about their tobacco consumption, subjects were classified as never smokers, former smokers, and current smokers (in all three cases, daily smoking). The Fagerström test for Nicotine Dependence (FTND) (Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerström, 1991) was used to evaluate nicotine dependence. A FTND score of 6 or higher identifies subjects with high nicotine dependence (Fagerström et al., 1996). Participants were also asked about their weekly consumption of caffeinated beverages (coffee, tea, cola). Average caffeine intake was determined by estimating caffeine content in the beverages and then converting it to mg/kg/day (Gurpegui, Aguilar, Martínez-Ortega, Diaz, & de Leon, 2004). A high amount of caffeine intake was defined as an intake greater than 200 mg of caffeine per day. The weekly consumption of alcoholic beverages (wine, beer, liquor) was determined through structured questions and then converted into g/kg/day. A high amount of alcohol intake was defined as consuming more than 30 g of alcohol per day for men and more than 20 g for women. Participants were also asked about any regular use of psychotropic medication and the weekly consumption of illegal drugs: cannabis (hashish or marihuana), opiates, cocaine, amphetamines, and ecstasy.

2.3. Statistical analysis

Bivariate analyses with Pearson’s chi-square (or Fisher’s exact) tests for 2×2 contingency tables were used to determine the associations of psychiatric morbidity (GHQ-28 >6) with other variables. Pearson correlation coefficients between the amount of addictive substances consumed and the GHQ-28 score were also calculated. The relationships between psychiatric morbidity and the consumption or dependence of each substance, adjusting for sex and age, were evaluated by logistic regression models.

3. Results

Of 290 participants, 100 (34.5%) were current daily smokers; of these, 27 (27%) had high nicotine dependence (FTND ≥ 6); 204 (70.3%) were caffeine consumers and 55 (19%) were

Table 1
Pearson correlation coefficient between amount of use of addictive substances and GHQ-28 score in all 290 subjects

	GHQ-28 score		Tobacco				Caffeine		Alcohol		Cannabis	
	r	p	Cigarettes/day		FTND score		r	p	r	p	r	p
			r	p	r	p						
Tobacco												
Cigarettes/day	0.103	(0.080)										
FTND score	0.162	(0.006) ^a	0.892	(<0.001)								
Caffeine (mg/day)	0.020	(0.74)	0.289	(<0.001)	0.304	(<0.001)						
Alcohol (g/kg/day)	0.124	(0.034)	0.288	(<0.001)	0.249	(<0.001)	0.100	(0.090)				
Cannabis (times per week)	0.121	(0.040)	0.268	(<0.001)	0.247	(<0.001)	-0.081	(0.17)	0.105	(0.075)		
Cocaine (times per week)	0.157	(0.007)	0.161	(0.006)	0.149	(0.011)	0.002	(0.98)	0.322	(<0.001)	0.178	(0.002)

^a When only daily smokers were considered, $r=0.338$ ($P<0.001$).

exposed to a daily intake of more than 200 mg of caffeine; and 34 (11.7%) were weekly users of any illegal drug. Regarding alcohol, 28 (9.7%) were excessive drinkers and 144 (49.7%) were non-excessive drinkers. Psychiatric morbidity (GHQ-28>6) was detected in 84 (29%) of the 290 participants. Of the subjects with psychiatric morbidity, 32 (38.1%) affirmed to be suffering from any psychiatric disorder and 35 (41.6%) reported regular use of psychotropic medication. Male sex, marital status (separated or divorced), high nicotine dependence and consumption of any illegal drug were significantly associated with psychiatric morbidity. Table 1 shows the inter-correlation matrix of addictive substances, as well as their correlations with the GHQ-28 scores.

The logistic regression analyses showed that high nicotine dependence was associated with a higher risk of psychiatric morbidity and with the self-report of having received a diagnosis of psychiatric disorder (Table 2). Consumption of illegal drugs (cannabis or cocaine) significantly increased the risk of GHQ-detected psychiatric morbidity but not of self-reported disorders (Table 2).

4. Discussion

In the present study, high nicotine dependence and the consumption of illegal drugs (cannabis, cocaine) showed a significant association with the psychiatric morbidity. Moreover, we found associations for the use of different addictive substances among each other. Our study has some methodological limitations; its cross-sectional design limits the possibility of establishing a causal direction in the association of psychiatric morbidity with nicotine dependence or the use of illegal drugs; the information was collected by interview and there is always a chance of recall bias or under-estimation in the self-reported consumption of substances.

Table 2
Logistic regression of psychiatric morbidity with consumption of addictive substances

Variables	Psychiatric disorder, self-reported			GHQ-28>6		
	%	Adjusted OR	95% CI	%	Adjusted OR	95% CI
Smoking status ^a						
Never	16.2	1.00	(ref.)	31.0	1.00	(ref.)
Former	16.1	1.00	(0.40–2.50)	21.3	0.70	(0.32–1.53)
Current	17.1	1.25	(0.51–2.66)	31.0	1.26	(0.71–2.25)
FTND (total score) ^a						
0 ^b	15.3	1.00	(ref.)	27.8	1.00	(ref.)
1–5	12.8	0.86	(0.34–2.21)	21.3	0.74	(0.34–1.59)
≥6	33.3	3.40	(1.36–8.52)	51.9	3.53	(1.51–8.25)
Alcohol (g/day) ^c						
0	18.6	1.00	(ref.)	28.8	1.00	(ref.)
1–10	14.8	0.91	(0.42–2.00)	29.5	1.16	(0.61–2.21)
11–20	17.4	1.03	(0.41–2.58)	30.4	1.42	(0.65–3.10)
21–30	11.1	0.62	(0.13–2.94)	27.8	1.16	(0.37–3.63)
>30	15.0	0.92	(0.22–3.84)	25.0	1.35	(0.41–4.45)
Illegal drugs ^c						
No	16.0	1.00	(ref.)	26.2	1.00	(ref.)
Yes	20.6	1.90	(0.74–4.89)	50.0	4.00	(1.74–9.20)

^a Adjusted OR for sex and age.

^b Including nonsmokers.

^c Adjusted OR for sex, age, and smoking.

4.1. Tobacco and psychiatric morbidity

In agreement with previous studies that find associations between nicotine dependence and psychiatric disorders in adults (Farrell et al., 2001; Schmitz et al., 2003), high nicotine dependence showed a significant association with both the GHQ-28 score and psychiatric morbidity (GHQ-28>6), and with the self-report of any mental disorder (non-psychotic), even after controlling for sex and age. However, non-dependent smoking was not associated with psychiatric morbidity in our study, in coincidence with Schmitz et al.'s (2003) study in the general population of Germany. In contrast, Breslau et al. (2004) find a significant association of smoking with both depression and some anxiety disorders, but without a significant difference between dependent and non-dependent smokers. On the other hand, Farrell et al. (2001) find a significant association of nicotine dependence with psychiatric morbidity, but all their smokers were classified as nicotine-dependent, whereas Degenhardt et al. (2001a) find a significant association of smoking with both affective and anxiety disorders, but they do not measure nicotine dependence.

The fact that, in our sample, the variables current smoking and number of cigarettes smoked daily were not associated with psychiatric morbidity, whereas the variable high nicotine dependence was, shows the importance of evaluating nicotine dependence. Therefore, in smoking-cessation interventions the professionals should consider both nicotine dependence and the possible psychiatric morbidity of smokers when designing counseling educational and pharmacological treatments specifically tailored to their conditions.

4.2. Alcohol, caffeine and psychiatric morbidity

We found that the higher the alcohol intake the higher the GHQ-28 score. Yet in the logistic regression, when controlling for cigarette smoking, the association between alcohol intake and psychiatric morbidity waned. It seems that rather than levels of alcohol use per se, it is the abuse or dependence what is relevant for the association with psychopathology (Degenhardt et al., 2001a; Farrell et al., 2001; Kessler et al., 1997). The consumption of caffeine does not appear to be related with psychiatric morbidity, as is the case of the study by Eaton and McLeod (1984).

4.3. Illegal drugs and psychiatric morbidity

The use of any illicit drug was significantly associated with psychiatric morbidity, even after controlling by potential confounders such as sex, age, and smoking status, in accordance with previous studies that find an association of use of illegal drugs with non-psychotic mental disorders (Farrell et al., 1998, 2001). A noteworthy implication of this finding is that just the *use* of any of these illegal drugs may increase probability of suffering a mental disorder in initially disease-free-populations (van Os et al., 2002). In our sample, 34 subjects (11.7%) were users of illegal drugs, and half of them scored >6 on the GHQ-28.

4.4. Co-occurrence of use of legal and illegal addictive substances

In our study, the bivariate analyses (Table 1) showed a correlation of the amount of tobacco use (number of cigarettes smoked daily) and the level of nicotine dependence with the amount of alcohol consumption and the frequency of use of cannabis or cocaine, in accordance with previous studies (Degenhardt et al., 2001b; Schmitz et al., 2003). As expected, the number of cigarettes smoked daily and the level of nicotine dependence were associated with consumption of caffeine in agreement with previous observations (de Leon et al., 2003). Common genetic factors could explain, at least in part, the association between the use of tobacco, alcohol and caffeine (Hettema, Corey, & Kendler, 1999). In addition, simple *use* of cocaine showed significant correlation with both alcohol and cannabis use, which means that not only dependence co-occurs (Bierut et al., 1998).

In conclusion, high nicotine dependence may be considered as an expression of individual psychopathologic vulnerability; this association should be taken into account in smoking cessation interventions. In the case of illegal drugs, the use of any of them (without analyzing abuse or dependence) shows a strong association with psychiatric morbidity. Moreover, there is a general co-occurrence in the use of different substances, where tobacco may have a central facilitating role, since both smoking and high nicotine dependence are associated with the use of caffeine, alcohol, and illegal drugs.

Acknowledgments

The first author was supported in this study by grant AP2003-5031 from the Spanish Ministry of Education and Science. Jean Sanders edited the manuscript.

References

- Agosti, V., Nunes, E., & Levin, F. (2002). Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 28*, 643-652.
- Amit, Z., Weiss, S., Smith, B. R., & Markevitch, S. (2004). Use of caffeine-based products and tobacco in relation to the consumption of alcohol. An examination of putative relationship in a group of alcoholics in Israel. *European Addiction Research, 10*, 22-28.
- Bierut, L. J., Dinwiddie, S. H., Begleiter, H., Crowe, R. R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J. I. Jr., et al. (1998). Familial transmission of substance dependence: Alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: A report from the collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry, 55*, 964-965.
- Bovasso, G. B. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry, 158*, 2033-2037.
- Breslau, N., Novak, S. P., & Kessler, R. C. (2004). Daily smoking and the subsequent onset of psychiatric disorders. *Psychological Medicine, 34*, 323-333.
- Brice, C. F., & Smith, A. P. (2002). Effects of caffeine on mood and performance: A study of realistic consumption. *Psychopharmacology, 164*, 188-192.
- Dager, S. R., Layton, M. E., Strauss, W., Richards, T. L., Heide, A., Friedman, S. D., et al. (1999). Human brain metabolic response to caffeine and the effects of tolerance. *American Journal of Psychiatry, 56*, 229-237.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001a). Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: A comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction, 96*, 1603-1614.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001b). The relationship between cannabis use and other substance use in the general population. *Drug and Alcohol Dependence, 64*, 319-327.
- de Leon, J., Diaz, F. J., Rogers, T., Browne, D., Dinsmore, L., Ghosheh, O. H., et al. (2003). A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 27*, 165-171.
- Eaton, W. W., & McLeod, J. (1984). Consumption of coffee or tea and symptoms of anxiety. *American Journal of Public Health, 74*, 66-68.
- Fagerström, K. O., Kunze, M., Schoberberger, R., Breslau, N., Hughes, J. R., Hurt, R. D., et al. (1996). Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparisons among countries and categories of smokers. *Tobacco Control, 5*, 52-56.
- Farrell, M., Howes, S., Bebbington, P., Brugha, T., Jenkins, R., Lewis, G., et al. (2001). Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *British Journal of Psychiatry, 179*, 432-437.
- Farrell, M., Howes, S., Taylor, C., Lewis, G., Jenkins, R., Bebbington, P., et al. (1998). Substance misuse and psychiatric comorbidity: An overview of the OCPS national psychiatric morbidity survey. *Addictive Behaviors, 23*, 909-918.
- Goldberg, D. P., Gater, R., Sartorius, N., Ustun, T. B., Piccinelli, M., & Gureje, O. (1997). The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychological Medicine, 27*, 191-197.
- Goldberg, D. P., & Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the general health questionnaire. *Psychological Medicine, 9*, 139-145.
- Gurpegui, M., Aguilar, M. C., Martínez-Ortega, J. M., Diaz, F. J., & de Leon, J. (2004). Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 30*, 935-945.
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *British Journal of Addiction, 86*, 1119-1127.
- Hettema, J. M., Corey, L. A., & Kendler, K. S. (1999). A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence, 57*, 69-78.
- John, U., Meyer, C., Rumpf, H., Schumann, A., Thyrian, J. R., & Hapke, U. (2003). Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol and Alcoholism, 38*, 606-612.
- Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry, 54*, 313-321.

- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine, 16*, 135–140.
- Pinilla, J., & González, B. (2001). Profile of the population of Spain with respect to the smoking habit, period 1993–1997. *European Journal of Public Health, 11*, 346–351.
- Schmitz, N., Kruse, J., & Kugler, J. (2003). Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *American Journal of Psychiatry, 160*, 1670–1676.
- van Os, J., Back, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., De Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology, 156*, 319–327.

**Nicotine dependence vs. daily smoking as a meaningful variable:
implications for clinical and epidemiological psychiatric studies**

José M. Martínez-Ortega^{a,b}, Dolores Jurado^{a,c}, Manuel Gurpegui^a

^aPsychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, University of Granada, Granada, Spain.

^bPsychiatry Service, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada.

^cDepartment of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada.

Corresponding author: Manuel Gurpegui, M.D. Division of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain. Telephone 34 958 240704. Fax 34 958 275214. E-mail: gurpegui@ugr.es

Abstract

Objective: As an indication of potential psychopathology, our aim was to compare, in a non-psychiatric sample, the variables associated to daily smoking with those associated to nicotine dependence. We also compared dependent and non-dependent smokers on these variables and on the age of onset of daily smoking (AODS).

Method: A sample of 290 persons aged 18 or older, recruited in a family medical clinic, were interviewed to inquire about their tobacco, caffeine, alcohol, and illegal drugs consumption, and on their practice of physical exercise. Psychiatric morbidity was assessed with the General Health Questionnaire (GHQ-28) and defined by a score >6. They also were questioned on their use of psychotropic medication and previous suicide attempt. The smokers answered the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) and the question on their age of onset of daily smoking (AODS).

Results: In comparison with non-dependent smoking, nicotine dependence was associated with current use of psychotropic medication, psychiatric morbidity, previous suicide attempt, and earlier AODS. Logistic regression analyses showed that nicotine dependence was associated with antecedents of suicide attempt and primary or lower education as well as with high caffeine use and the regular use of illegal drugs; in contrast, daily smoking showed a significant association with high caffeine use, the regular use of illegal drugs and lack of physical exercise.

Conclusions: In terms of psychopathology or behavioral disturbance –particularly attempting suicide– nicotine dependence adds significant information as opposed to the simple daily smoking, with important implications in clinical and epidemiological psychiatric studies.

1. Introduction

Smoking, as the foremost preventable cause of mortality in the world, continues to be one of the most important issues for public health. It is well documented that smoking and nicotine dependence are more frequent among psychiatric patients, particularly in cases of schizophrenia, than in non-psychiatric patients and the general population [1]. Previous studies find associations of affective, anxiety and psychotic disorders with both smoking [2, 3] and nicotine dependence [4-6] in the general population. Similarly, history of suicide attempt has been associated with smoking in psychiatric patients [7-10] and in the general population [11, 12]. However, not all the investigations (e.g., references 2, 3) distinguish between dependent and non-dependent smokers. Several studies have found differences in vulnerability to psychopathology [13] as well as in quality of life and disability [6] between dependent and non-dependent smokers among non-psychiatric population. Nicotine dependence implies a more complex phenomenon than tobacco smoking *per se* does [14, 15]. On the other hand, both tobacco smoking and nicotine dependence are also associated with the consumption of caffeinated beverages [16-18] and with use, abuse or dependence regarding alcohol and illegal drugs [3, 6, 19]. Moreover, the use of or the dependence upon these substances is associated with psychiatric morbidity [4, 5]. The use of these substances may therefore constitute a confounding factor when analyzing the relationship between smoking and psychiatric morbidity.

The purpose of the present study was to compare variables associated to daily smoking with those associated to nicotine dependence; the variables we analyzed included antecedents and correlates such as psychiatric morbidity, regular use of psychotropic medication, a history of suicide attempt, consumption of caffeine, alcohol and illegal drugs, and the practice of physical exercise. We also compared dependent and non-dependent smokers on these variables and on the age of onset of daily smoking (AODS).

2. Methods

2.1. Participants

The sample of this cross-sectional study was described in a previous report [20]. In brief, it consisted of 290 persons aged 18 or older recruited in a family medical clinic in the city of Granada (southern Spain). The population included patients (58.3%), family members of patients (34.1%) and staff working in the service (7.6%), after excluding one subject with bipolar disorder and three with schizophrenia. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the San Cecilio University Hospital, and the subjects gave written informed consent. Data were collected by means of a semi-structured interview, conducted by the same examiner (a physician, the first author), which included 1) socio-demographic characteristics; 2) consumption of caffeinated beverages (coffee, tea, cola), tobacco, alcoholic beverages (wine, beer, liquor) and illegal drugs (cannabis –hashish or marihuana–, opiates, cocaine, amphetamines, and ecstasy); 3) practice of physical exercise (at least once per week); and 4) psychiatric morbidity.

2.2. Assessments

Concerning the smoking condition, participants were classified as current smokers, former smokers (both on a daily basis) and never smokers. We recorded the age of onset of daily smoking (AODS). Nicotine dependence was assessed using the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) [21]. According to level of dependence [22], subjects were classified as non-smokers, non-dependent smokers (FTND<6) and dependent smokers (FTND≥6).

Regular illegal drug use was defined as the consumption of a drug at least twice a week. The alcohol consumption was determined through structured questions and then converted into g/day. We defined excessive alcohol consumption as an intake of more than 30

g of alcohol per day for men and more than 20 g for women. Based on rates of caffeine consumption by the adult general population in previous studies [23] and equivalences of caffeine beverages in milligrams of caffeine content [24], a high amount of caffeine intake was defined as a consumption of over 200 mg per day.

Current psychiatric morbidity was evaluated by a validated Spanish version [25] of the 28-item General Health Questionnaire (GHQ-28; [26]). Given that this is not a two-phase epidemiological study, where a cut-off line of >5 is customary, we defined as probable psychiatric “cases” those subjects scoring >6, which provides a sensitivity of 77–89% and a specificity of 86–90% [25, 27]. Moreover, the participants were also asked whether they were suffering from any psychiatric disorder, they have had any suicide attempt and their prior or current regular use of psychotropic medication.

2.3. Data analysis

The Mantel-Haenszel chi-square test was used to assess the associations between categorical variables. The relationship between current daily smoking, or alternatively nicotine dependence, and other variables were estimated by logistic regression adjusting for potential confounding variables. Initiation of daily smoking was explored through an AODS survival analysis. For a particular age, the smoking initiation rate is defined as the hazard rate and is measured by the slope of the cumulative hazard curve at that age. The hazard rate for a particular age is the proportion per time unit of people who never smoked daily before that particular age, and who will start to smoke daily at that specific age [28]. Log-rank stratified tests for differences between cumulative hazard curves were conducted, controlling for sex [28, 29]. A Cox regression model was fitted to compute the effect size of being a nicotine dependent subject on the hazard of starting daily smoking at a particular age [30]. AODS was the survival time in the model, and being a nicotine dependent subject was the independent

variable (although obviously not the cause). The effect size was measured as the hazard ratio corresponding to the nicotine dependence variable.

3. Results

3.1. Characteristics of the participants

Participants' mean age was 40.5 ± 15.1 years; there were not significant differences of age between non-smokers, non-dependent smokers and dependent smokers. Among the 117 women, there were 94 (53%) never smokers, 27 (15%) former smokers and 56 (32%) current smokers; among the 113 men, the respective figures were 35 (31%), 34 (30%) and 44 (39%); this distribution was significantly different between men and women ($\chi^2=15.88$; $df=2$; $P<0.001$). Alcohol was consumed by 70% of men and 53% of women ($\chi^2=8.62$; $df=1$; $P=0.003$; OR=2.1; CI, 1.3-3.5); there were 17% of excessive drinkers among men and 5% among women ($\chi^2=10.88$; $df=1$; $P=0.001$; OR=3.8; CI, 1.6-8.7). The proportion of both alcohol drinkers and excessive drinkers was not significantly different between smokers and non-smokers. Other demographic characteristics and information on substance use and psychiatric morbidity are shown in Table 1.

The prevalence of daily smoking was 34.5% (100/290) and the prevalence of nicotine dependence (FTND ≥ 6) was 9% (27/290; among smokers, 27/100 or 27%). Probable psychiatric morbidity (GHQ-28 >6) was detected in 29% (84/290). Twelve subjects (4.1% of the sample) had a lifetime history of at least one suicide attempt. Seven of them were current daily smokers, five of whom were nicotine dependent.

Among the subjects with nicotine dependence, 37% (10/27) reported regular use of psychotropic medication and 33% (9/27) reported to suffer from some psychiatric disorder. Nicotine dependence was significantly associated with marital status (18% in separated or divorced subjects vs 8% in either single or married individuals; $\chi^2=13.13$; $df=4$; $P=0.01$).

3.2. Comparison between dependent and non-dependent smokers

In the bivariate analysis, psychiatric morbidity (GHQ-28>6), previous suicide attempt, and current use of psychotropic medication were significantly more frequent among nicotine dependent smokers than in non-dependent smokers or the non-smokers (Figure 1). Regular use of some illegal drug was significantly less frequent among non-smokers than among both dependent and non-dependent smokers, whereas the frequencies of high caffeine consumption or lack of physical exercise apparently may vary with the level of smoking intensity (Figure 1).

[PLEASE INSERT FIGURE 1 APPROXIMATELY HERE]

The AODS was significantly earlier in nicotine-dependent smokers than in non-dependent smokers. The median AODS (and 25th, 75th percentiles) for nicotine-dependent smokers was 15 years (14, 18), and for non-dependent smokers it was 18 years (17, 20). The former median was significantly lower than the latter (Mann-Whitney $\chi^2=16.37$; $df=1$; $P<0.001$). Among men, the median AODS for nicotine-dependent smokers [14 years (13, 16)] was significantly lower than for non-dependent smokers [18 years (16.5, 20)] ($\chi^2=12.94$; $df=1$; $P<0.001$). Among women, this difference did not reach statistical significance ($\chi^2=3.14$; $df=1$; $P=0.08$): the median AODS for nicotine-dependent smokers was 15 years (14, 22) and for non-dependent smokers it was 18 years (17, 20).

In order to contrast the AODS between dependent and non-dependent smokers in a dynamic fashion, we found that the cumulative hazard curve of the former was significantly different from that of the latter, even after adjusting for sex (Mantel-Cox log rank $\chi^2=10.19$; $df=1$; $P=0.001$). After an age of about 13 years, nicotine-dependent smokers had significantly higher rates of AODS than non-dependent smokers, which shows as a steeper cumulative hazard curve for nicotine-dependent smokers after that age (Figure 2). Among men, the

cumulative hazard curve for subjects with nicotine dependence was significantly different from that for non-dependent smokers (log-rank $\chi^2=13.06$; $df=1$; $P<0.001$). Among women, the curves were not significantly different (log-rank $\chi^2=1.16$; $df=1$; $P=0.28$).

[PLEASE INSERT FIGURE 2 APPROXIMATELY HERE]

According to Cox regression analysis of AODS, being a nicotine-dependent smoker was significantly associated with the hazard of daily smoking initiation (sex-adjusted $\chi^2=8.42$; $df=1$; $P=0.004$). The sex-adjusted hazard ratio that compared the hazard of daily smoking initiation in nicotine-dependent smokers versus non-dependent smokers was 1.9 (95% *CI*, 1.2–3.1). Thus, at a given age, the hazard of daily smoking initiation was about twice as great for subjects with, as opposed to without, nicotine dependence.

3.3. Factors associated with daily smoking or with nicotine dependence

In the logistic regression analyses, both daily smoking and nicotine dependence were significantly associated with high caffeine use and regular use of illegal drugs. In addition, nicotine dependence was associated with the antecedent of any suicide attempt and with primary or lower education; the lack of regular practice of physical exercise was associated with daily smoking (Table 1).

[PLEASE INSERT TABLE 1 APPROXIMATELY HERE]

4. Discussion

Our results show that nicotine dependence has particular characteristics and, in contrast with non-dependent smoking, is strongly associated with psychiatric morbidity, especially with a history of suicide attempt.

This study, while economic in terms of cost –with a sample of 290 individuals including 100 current daily smokers– is consistent with the findings of large epidemiological studies [6,14,30]. However, our sample size is large enough so as to make it possible to identify, through logistic regression, some relevant variables associated with either nicotine dependence or current daily smoking. The focus was specifically on the comparison between these two qualifications of smoking behavior. The prevalence of nicotine dependence among our smokers (27%) was exactly the same as that observed in the general population of Germany [6].

We acknowledge two main methodological limitations of our study: 1) the information was collected by interview, meaning the self-reported consumption of substances may have been under-estimated; and 2) it is not possible to identify a causal direction in the association of nicotine dependence with other variables because of the cross-sectional design of the study.

Before comparing the variables associated to daily smoking with those associated to nicotine dependence, we discuss the contrast between dependent and non-dependent smokers, to finally focus on the association of nicotine dependence with suicidal behavior.

4.1. Dependent and non-dependent smokers

In comparison with non-dependent smoking, nicotine dependence was associated with current use of psychotropic medication, non-psychotic psychiatric morbidity (GHQ-28 score >6) and previous suicide attempt (Figure 1). As described previously, nicotine dependent smokers, compared with non-dependent smokers, show: 1) increased lifetime rates of depression, anxiety disorders [6, 31], somatoform disorders and substance use disorders [6]; 2) higher neuroticism scores [13]; and 3) lower quality of life [6]. In contrast, Breslau et al. [2] find a significant association of smoking with both depression and some anxiety disorders, but without a significant difference between dependent and non-dependent smokers. On the

other hand, high caffeine use has also been reported among heavy smokers in a sample of teachers within the same location of Granada [16].

Nicotine-dependent smokers showed an earlier AODS. Similarly, Breslau et al. [32] demonstrated that persons who smoked their first cigarette at 14 to 16 years of age were 1.6 times more likely to become dependent than those who initiated smoking at an older age. In our sample, 20% of those who smoked their first cigarette at age 16 or earlier currently had nicotine dependence, in contrast with 7% among those who smoked their first cigarette at age 17 or later (OR= 3.3; 95% CI: 1.2–9.1). We can not determine a causal relationship, and two interpretations are possible: 1) subjects who started their daily smoking earlier would have more time to become nicotine dependent in the future; and 2) both earlier AODS and nicotine dependence would reflect a common higher liability to becoming a daily smoker and subsequently grow addicted to nicotine.

Regarding the number of years as a daily smoker, although no significant differences were found ($t=1.12$; $df=98$; $P=0.27$) between nicotine dependent smokers (22.5 ± 12.5) and non-dependent smokers (19.6 ± 11.5), there was a significant correlation between the FTND score and number of years as a daily smoker ($r_s=0.23$; $P=0.020$) as well as between the FTND score and AODS ($r_s=-0.46$; $P<0.001$); in addition, the age-adjusted partial correlation between FTND score and AODS was -0.36 ($P<0.001$). Nevertheless, we can not exclude the possibility of a common proneness to start daily smoking and become addicted to nicotine. Longitudinal studies of smoking are needed to determine whether certain groups are especially vulnerable to nicotine dependence and to psychiatric morbidity when they start daily smoking.

4.2. Nicotine dependence vs. daily smoking

In our bivariate analysis, some variables that may express psychopathology (current use of psychotropic medication, a GHQ-28 score >6 , or previous suicide attempt) were

significantly associated with nicotine dependence but not with daily smoking. However, both daily smoking and nicotine dependence were significantly associated with high caffeine use and regular use of illegal drug. Thus, from the psychiatric standpoint of the general medical practice, it is much more relevant to evaluate patients on their possible nicotine dependence than just to ask them whether or not they smoke, since our results show that nicotine dependence is a better correlate of psychiatric morbidity than daily smoking. The fact that, in our sample, the variables daily smoking and number of cigarettes smoked daily were not associated with psychiatric morbidity, whereas the variable high nicotine dependence was, points to the importance of evaluating nicotine dependence, which can be assessed even by very brief questioning, such as the two questions of the Heavy Smoking Index [33].

In agreement with our results, Schmitz et al. [6] find significantly higher rates of psychiatric morbidity in dependent smokers than in non-dependent smokers. Similarly, Farrell et al. [4] find a significant association of nicotine dependence with psychiatric morbidity, but all their smokers were classified as nicotine-dependent. Degenhardt and Hall [3] encounter a significant association of smoking with both affective and anxiety disorders, but they do not measure nicotine dependence. The association of nicotine dependence with psychiatric morbidity may be a complex process with important neurobiological implications. The genetic factors predisposing to both nicotine dependence and psychiatric morbidity might reveal a stronger relationship than those identified, in a large twin study, as predisposing to both smoking and depression [34].

Our finding of an association between lower educational level and nicotine dependence is in line with observations from four different English-speaking countries [35] and with a higher probability of relapse after quitting smoking in Spain [36].

We could put forth that not practicing physical exercise is associated with daily smoking, but our sample probably lacked the statistical power to detect such an association with nicotine dependence; there could be a progressive decrease in the rate of practice of

physical exercise along with the intensity of the smoking behavior (see Figure 1). Exercise varies according to the smoking condition; it increases after quitting and decreases after relapsing [37]. Physical activity has been proposed as a harm reduction strategy for reducing progression to nicotine dependency and increasing the chances of success in quitting [38] and even for preventing smoking progression in adolescents, in interaction with dopamine neurotransmission genes [39].

4.3. Smoking, nicotine dependence and suicide attempt

Of particular interest is our finding that one or more previous suicide attempts showed an association with nicotine dependence but not with non-dependent smoking (see Figure 1). Although our sample of subjects who had committed a suicide attempt was small, the association with nicotine dependence was strongly significant, to the extent that the variable GHQ-28 >6 became non-significant in the logistic regression (see Table 1). In line with this finding, several studies have suggested an association between smoking and suicidal behaviors in the general population or in psychiatric patients. Tanskanen et al. [12] investigated a large sample, obtained from the National Mortality Register of Finland, and concluded that smoking was associated with an increased risk of suicide irrespective of the level of violence used; the adjusted odds ratios of suicide increased linearly with an increasing number of cigarettes smoked per day. Smoking in adolescence is significantly associated with suicidal ideation in early adulthood, but this association wanes after controlling for the effect of sex (female), depressed mood, high stress and low parental attachment, in accordance with a longitudinal study of health and development [40]. Yet among adolescents with severe psychiatric disorders, suicide attempt is associated with a lax measure of nicotine dependence [9]. In a longitudinal study of young adults, Breslau et al., [11] find that current daily smoking, but not past smoking, predicts the subsequent occurrence of suicidal thoughts or attempt, independent of prior depression and substance use disorders. Among patients with

affective disorders followed for 2 years, smoking was a strong predictor of suicide attempt [8].

An association between smoking and suicidal behavior may or may not imply causality, since a common underlying mechanism may be at work. Current smoking, but not past smoking, is associated with reduced monoamine oxidase (MAO) activity in a dose-related manner; meanwhile, low MAO activity is associated with a history of suicide attempts, but this association is no longer significant after adjusting for the effects of smoking [41]. Chronic nicotine administration reduces fronto-cortical and limbic levels of serotonin and produces sensitization to nicotine-induced dopamine release at the frontal cortex, thus determining an imbalance between serotonin and dopamine, which may lead to enhanced consumption of nicotine and others drugs as well as to a reduction of the brain inhibitory control systems [42]. Malone et al. [7] find, among psychiatric patients, a significant association between smoking and a history of suicide attempt, and among the sub-sample of patients with depression, an inverse correlation between the number of cigarettes and two indices of serotonin function. Unfortunately these studies do not distinguish between simple daily smoking and nicotine dependence, a distinction which, in view of our findings, might have demonstrated an even stronger association with the unfavorable outcome of a suicide attempt.

In conclusion, there are certain characteristics that may distinguish dependent from non-dependent smoking; in terms of psychopathology or behavioral disturbance, particularly attempting suicide, nicotine dependence shows higher specificity than daily smoking. Therefore our results suggest that, in clinical and epidemiological psychiatric studies, reporting nicotine dependence adds significant information to simple daily smoking status.

References

- [1] de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 15:135-157.
- [2] Breslau N, Novak SP, Kessler RC. Daily smoking and the subsequent onset of psychiatric disorders. *Psychol Med* 2004; 34:323-333.
- [3] Degenhardt L, Hall W. The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Nicotine Tob Res* 2001; 3:225-234.
- [4] Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 2001; 179:432-437.
- [5] Kandel DB, Huang FY, Davies M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64:233-241.
- [6] Schmitz N, Kruse J, Kugler J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1670-1676.
- [7] Malone KM, Waternaux C, Hass GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ. Cigarette smoking, suicidal behaviour, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160:773-779.
- [8] Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1433-1441.
- [9] Riala K, Viilo K, Hakko H, Räsänen P, STUDY-Seventy Research Group. Heavy daily smoking among under 18-year-old psychiatric inpatients is associated with increased risk for suicide attempts. *Eur Psychiatry* 2007; 22:219-222.

- [10] Tanskanen A, Viinamäki H, Koivumäki-Honkanen HT, Jaaskelainen J, Lehtonen J. Smoking and suicidality among psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:129-130.
- [11] Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:328-334.
- [12] Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamäki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Smoking and the risk of suicide. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:243-245.
- [13] Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Vulnerability to psychopathology in nicotine-dependent smokers: an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1993a; 150:941-946.
- [14] Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, Kessler R. Nicotine dependence in the United States: Prevalence, trends and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:810-816.
- [15] Hughes JR. Distinguishing nicotine dependence from smoking: Why it matters to tobacco control and psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:817-818.
- [16] Gurpegui M, Jurado D, Luna JD, Fernández-Molina C, Moreno-Abril O, Gálvez R. Personality traits associated with caffeine intake and smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:997-1005.
- [17] Istvan J, Matarazzo JD. Tobacco, alcohol and caffeine use: a review of their interrelationships. *Psychol Bull* 1984; 95:301-326.
- [18] Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 1994; 19:229-256.
- [19] de Leon J, Rendon DM, Baca-Garcia E, Aizpuru F, Gonzalez-Pinto A, Anitua C, Diaz FJ. Association between smoking and alcohol use in the general population: stable and unstable odds ratios across two years in two different countries. *Alcohol Alcohol* 2007; 42:252-257.

- [20] Martínez-Ortega JM, Jurado D, Martínez-Gonzalez MA, Gurpegui M. Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict Behav* 2006; 31:1722-1729.
- [21] Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-1127.
- [22] Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparison among countries and categories of smokers. *Tob Control* 1996; 5:52-56.
- [23] Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996; 34:119-129.
- [24] Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Diaz FJ, de Leon J. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30:935-945.
- [25] Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ 28) in a Spanish population. *Psychol Med* 1986; 16:135-140.
- [26] Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979; 9:139-145.
- [27] Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 1997; 27:191-197.
- [28] Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Techniques for Censored & Truncated Data*. New York: Springer, 1997.
- [29] de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002; 56:47-54.

- [30] Woodward M. *Epidemiology: study design and data analysis*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 1999.
- [31] Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1993b; 50:31-35.
- [32] Breslau N, Fenn N, Peterson EL. Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug Alcohol Depend* 1993c; 33:129-137.
- [33] de Leon J, Diaz FJ, Becoña E, Gurpegui M, Jurado D, González-Pinto A. Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addict Behav* 2003; 28:1481-1486.
- [34] Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:36-43.
- [35] Siahpush M, McNeill A, Borland R, Fong GT. Socioeconomic variations in nicotine dependence, self-efficacy, and intention to quit across four countries: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 2006; 15 Suppl 3:71-75.
- [36] Fernandez E, Schiaffino A, Borrell C, Benach J, Ariza C, Ramon JM, et al. Social class, education, and smoking cessation: Long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine Tob Res* 2006; 8:29-36.
- [37] Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Cigarette smoking weakens exercise habits in healthy men. *Nicotine Tob Res* 2007; 9:1027-1032.
- [38] deRuiter W, Faulkner G. Tobacco harm reduction strategies: the case for physical activity. *Nicotine Tob Res* 2006; 8:157-168.
- [39] Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Wileyto EP, Schmitz KH, Shields PG. Effect of team sport participation on genetic predisposition to adolescent smoking progression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:433-441.

- [40] McGee R, Williams S, Nada-Raja S. Is cigarette smoking associated with suicidal ideation among young people? *Am J Psychiatry* 2005; 162:619-620.
- [41] Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Statham DJ, et al. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000; 30:443-454.
- [42] Olausson P, Engel JA, Söderpalm B. Involvement of serotonin in nicotine dependence: Process relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:757-771.

Acknowledgements

The first author was supported in this study by grant AP2003-5031 from the Spanish Ministry of Education and Science. The authors are grateful to Jean Sanders, M.A. for editing.

Table 1
Logistic regression of variables associated with daily smoking and with nicotine dependence

	Daily smoking				Nicotine dependence (FTND≥6)			
	Frequency N (%)	Univariate OR	95% CI	Adjusted ^a OR (95% CI)	Frequency N (%)	Univariate OR	95% CI	Adjusted ^b OR 95% CI
Sex				N.I.				N.I.
Women	56/177 (32)	1.0			12/177 (7)	1.0		
Men	44/113 (39)	1.4	0.84–2.3		15/113 (13)	2.1	0.95–4.7	
Educational level				N.I.				
University	49/141 (35)	1.0			9/141 (6)	1.0		1.0
Secondary	27/78 (35)	1.0	0.56–1.8		6/78 (8)	1.2	0.42–3.6	1.5 0.49–4.8
Primary or lower	24/71 (34)	1.0	0.57–1.9		12/71 (17)	3.0	1.2–7.5	4.4 1.6, 12.2
High caffeine use								
No (≤ 200 mg/day)	79/235 (30)	1.0		1.0	16/235 (7)	1.0		1.0
Yes (> 200 mg/day)	30/55 (54)	2.8	1.6–5.2	3.5 1.8–6.6	11/55 (20)	3.4	1.5–7.5	3.8 1.5–9.4
Regular use of illegal drugs								
No	74/256 (29)	1.0		1.0	20/256 (8)	1.0		1.0
Yes	26/34 (76)	8.0	3.5–18.5	9.5 4.0–22.7	7/34 (21)	3.0	1.18–7.89	3.2 1.1–9.2
Lack of physical exercise								N.I.
No	47/163 (29)	1.0		1.0	11/163 (7)	1.0		
Yes	53/127 (42)	1.8	1.1–2.9	2.0 1.2–3.5	16/127 (13)	2.0	0.9–4.45	
Any suicide attempt				N.I.				
No	93/278 (33)	1.0			22/278 (8)	1.0		1.0
Yes	7/12 (58)	2.8	0.86–9.0		5/12 (42)	8.3	2.4–28.5	6.4 1.8–23.3
Current regular use of psychotropic medication				N.I.				N.I.
No	79/241 (33)	1.0			17/241 (7)	1.0		
Yes	21/49 (43)	0.65	0.35–1.2		10/49 (20)	3.4	1.4–7.9	
GHQ-28 score				N.I.				N.I.
≤6	69/206 (33)	1.0			13/206 (6)	1.0		
>6	31/84 (37)	1.2	0.68–2.0		14/84 (17)	3.0	1.3–6.6	

Note: In both daily smoking and nicotine dependence models, the variables initially included in the forward conditional procedure were age, sex, educational level, any suicide attempt, psychotropic medication, GHQ-28 caseness, lack of physical exercise, high caffeine use, excessive alcohol consumption and use of illegal drugs. N.I. = not included in the final model.

^aThe model fit well according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2=1.02$; $df=3$; $P=0.80$).

^bThe model fit well according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2=0.29$; $df=4$; $P=0.99$).

Figure 1
Health-related characteristics and consumption of addictive substances in non-smokers (open bars), non-dependent smokers (grey bars) and dependent smokers (black bars)

^aSignificantly different from each of the other two groups

^bSignificantly different between each other group

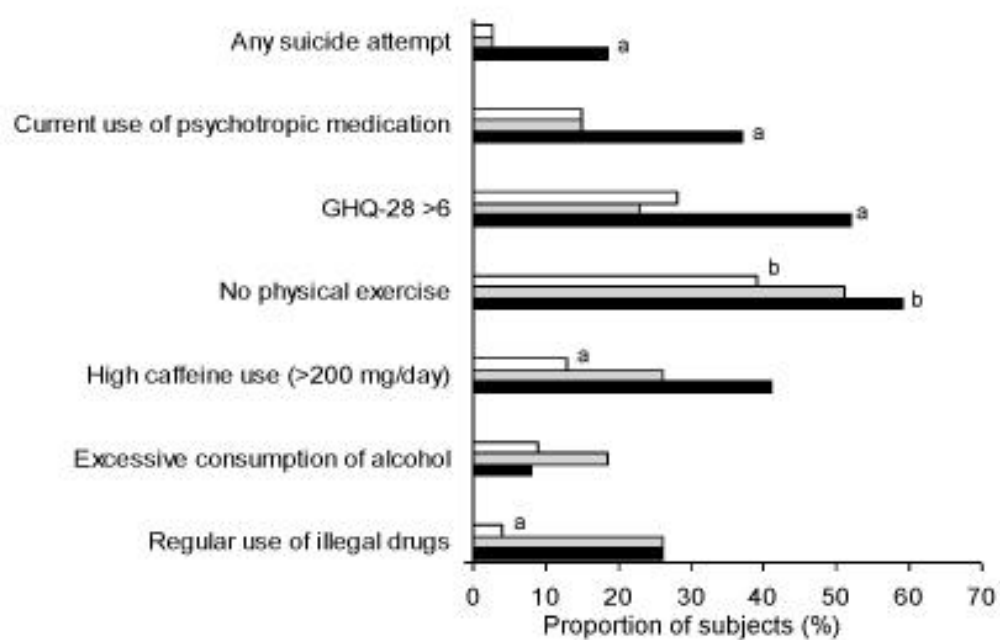
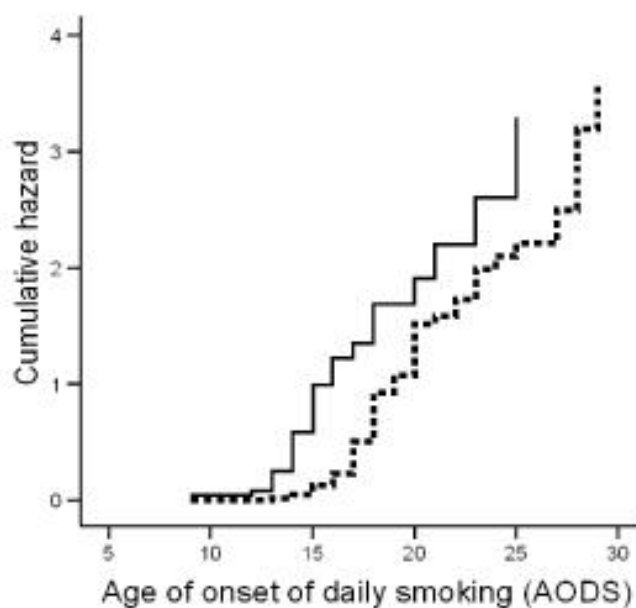


Figure 2
Cumulative hazard curves for 27 dependent smokers (—) and 73 non-dependent smokers (•••). The two curves were significantly different (log-rank $\chi^2=11.55$, $df=1$, $P=0.001$), even after controlling for sex (stratified log-rank $\chi^2=10.19$, $df=1$, $P=0.01$)





Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Schizophrenia Research 76 (2005) 113–118

SCHIZOPHRENIA
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/schres

Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample

Manuel Gurpegui^a, José M. Martínez-Ortega^a, M. Carmen Aguilar^a, Francisco J. Diaz^b,
Hernando M. Quintana^c, Jose de Leon^{d,*}

^aDepartment of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Universidad de Granada, Granada, Spain

^bDepartment of Statistics, Universidad Nacional, Medellín, Colombia

^cInstituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

^dMental Health Research Center at Eastern State Hospital, 627 West Fourth St., Lexington, KY 40508, USA

Received 28 September 2004; received in revised form 23 November 2004; accepted 3 December 2004

Available online 7 January 2005

Abstract

In a prior US study, schizophrenia vulnerability was associated with higher risk of initiating daily smoking after 20 years of age. A survival analysis of onset age of daily smoking compared 290 controls with 250 consecutive DSM-IV schizophrenia patients from outpatient facilities at an urban catchment area in Spain. After controlling for gender and education, the cumulative hazard curves for smoking initiation age of controls and schizophrenia patients were significantly different. After age 20, smoking initiation rates were higher in all schizophrenia patients (and in 107 schizophrenia patients who started daily smoking at least 5 years before illness onset).

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Tobacco; Smoking initiation; Cumulative hazard curves; Survival analysis

1. Introduction

A body of evidence suggests the hypothesis that schizophrenia may be associated with an increased vulnerability to start smoking (de Leon, 1996). For instance, schizophrenia is associated with relatively high ever smoking rates, and most patients with

schizophrenia start smoking before illness onset. Six studies conducted in four different countries found that prevalences of ever smoking in schizophrenia patients were significantly higher than those in the general population (average odds ratio, OR=3.8, 95% confidence interval, CI=2.8–4.8) (Martínez-Ortega et al., 2004). Furthermore, when combining four studies from four different countries, ever smoking prevalence in schizophrenia patients was significantly higher than that in other severe mentally ill patients (OR=1.6, CI=1.2–2.1) (Martínez-Ortega et al., 2004).

* Corresponding author. Tel.: +1 859 246 7487; fax: +1 859 246 7019.

E-mail address: jdeleon@uky.edu (J. de Leon).

A US study provided further evidence favoring the above hypothesis. It compared the age of onset of daily smoking (AODS) in schizophrenia patients versus people from the general population, and versus patients with other mental illnesses (de Leon et al., 2002), and suggested that people with schizophrenia or vulnerability to schizophrenia have higher risk of initiation of daily smoking after 20 years of age. The study used multivariate techniques that controlled for the potentially confounding effects of gender and education. The current study's objective was to replicate the above analysis of daily smoking onset age with Spanish subject samples.

2. Subjects and method

2.1. Subjects

The study was located at two Community Mental Health Centers and a rehabilitation program covering the city of Granada (south of Spain). All patients received free psychiatric treatment from the national health system, which is divided in catchment areas including in- and out-patient facilities. This outpatient sample has been previously described (Gurpegui et al., *in press*), and included the first 250 consecutive patients who were diagnosed with DSM-IV schizophrenia (18 of 268 patients refused). The diagnosis was made by a research psychiatrist with the clinician version of a structured diagnostic interview (First et al., 1994). All patients were Caucasian. The mean age was 36.1 (S.D.=9.5) years, and age at diagnosis was 21.9 (S.D.=6.0). A patient's age at diagnosis was defined as the age at which the patient was seen for the first time for psychiatric symptoms that led to a final diagnosis of schizophrenia.

There were 195 males (78%). Nine percent (23/250) of patients had college education. Most patients (94%, 236/250) were taking antipsychotics and many were on typical antipsychotics (71%, 171/250). The mean chlorpromazine equivalents dose (American Psychiatric Association, 1997) in those taking antipsychotics was 550 mg/day (S.D.=459).

A sample of controls without psychotic mental illnesses ($N=290$) included medical patients, relatives

of other medical patients, and staff from a family medicine clinic who were studied with the 28-item General Health Questionnaire (GHQ-28) (Lobo et al., 1986). Psychotic mental illnesses were excluded after asking about prior or current psychiatric treatment. One person with a bipolar disorder and 3 with schizophrenia were excluded from the control group but persons with non-psychotic mental disorders were included. Controls' mean age was 40.5 (S.D.=15.1) years and 113 controls were males (39%). Forty-nine percent (141/290) of controls had college education. The prevalence of current smoking in controls (35%, Table 1) was the same as that found in a recent study of the Spanish general population (Pinilla and González, 2001). All patients and controls provided written informed consent after a complete study description.

2.2. Method

As in the prior study (de Leon et al., 2002), all subjects were asked to establish their tobacco smoking history. Subjects were asked about 1) ever daily smoking, defined as smoking on a daily basis during some period in life; 2) current daily smoking; 3) age of onset of daily smoking (AODS); and 4) high nicotine dependence, defined as a score ≥ 6 in the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) (Fagerstrom et al., 1996). The education level variable was split into high (having college) or low (Table 1). Unadjusted odds ratios (ORs) that compared schizophrenia patients with controls were calculated through cross-tabulations, and ORs adjusted for gender and education through logistic regressions (Table 1).

As in the US study (de Leon et al., 2002), initiation of daily smoking was explored through an AODS survival analysis. For a particular age, the smoking initiation rate is defined as the hazard rate and is measured by the slope of the cumulative hazard curve at that age (Fig. 1). The hazard rate for a particular age is the proportion per time unit of people who never smoked before that particular age, and who will start to smoke at that specific age (Klein and Moeschberger, 1997). Log-rank stratified tests for differences between cumulative hazard curves were conducted, controlling for gender and education level (Klein and Moeschberger, 1997; de Leon et al., 2002).

Table 1

Frequencies and odds ratios of ever daily smoking, current daily smoking, high FTND among current daily smokers and heavy smoking among current daily smokers for some subpopulations of controls and schizophrenia patients

	Controls	Schizophrenia patients	OR ^a (95% CI) ^b	Adjusted OR (95% CI) ^b
<i>Ever smoking</i>				
All subjects	56% (161/290)	72% (180/250)	2.1 (1.4-3.0)	1.4 (0.91-2.2) ^c
Males	69% (78/113)	77% (150/195)	1.5 (0.90-2.5)	1.2 (0.65-2.1) ^d
Females	47% (83/177)	55% (30/55)	1.4 (0.74-2.5)	1.5 (0.81-2.9) ^d
High level of education (college)	55% (78/141)	74% (17/23)	2.3 (0.85-6.1)	1.9 (0.70-5.4) ^c
Low level of education (no college)	56% (83/149)	72% (163/227)	2.0 (1.3-3.1)	1.2 (0.74-2.0) ^c
<i>Current smoking</i>				
All subjects	35% (100/290)	69% (173/250)	4.3 (3.0-6.1)	3.5 (2.3-5.3) ^c
Males	39% (44/113)	75% (146/195)	4.7 (2.8-7.7)	4.4 (2.5-7.7) ^d
Females	32% (56/177)	49% (27/55)	2.1 (1.1-3.9)	2.3 (1.2-4.4) ^d
High level of education (college)	35% (49/141)	74% (17/23)	5.3 (2.0-14.4)	5.1 (1.8-14.1) ^c
Low level of education (no college)	34% (51/149)	69% (156/227)	4.2 (2.7-6.6)	3.1 (1.9-4.9) ^c
<i>High FTND (≥6) in current smokers</i>				
All subjects	26% (26/100)	74% (128/173)	8.1 (4.6-14.2)	5.1 (2.7-9.5) ^c
Males	34% (15/44)	76% (111/146)	6.1 (3.0-12.7)	5.2 (2.4-11.3) ^d
Females	20% (11/56)	63% (17/27)	7.0 (2.5-19.3)	4.8 (1.6-14.3) ^d
High level of education (college)	18% (9/49)	65% (11/17)	8.1 (2.4-27.9)	5.5 (1.5-20.3) ^c
Low level of education (no college)	33% (17/51)	75% (117/156)	6.0 (3.0-11.9)	4.9 (2.4-10.2) ^c
<i>Heavy smoking in current smokers (>30 cigarettes/day)</i>				
All subjects	15% (15/100)	41% (71/173)	3.9 (2.1-7.4)	2.2 (1.1-4.4) ^c
Males	27% (12/44)	43% (62/146)	2.0 (0.9-4.1)	1.5 (0.68-3.3) ^d
Females	5% (3/56)	33% (9/27)	8.8 (2.2-36.2)	6.1 (1.4-27.1) ^d

Table 1 (continued)

	Controls	Schizophrenia patients	OR ^a (95% CI) ^b	Adjusted OR (95% CI) ^b
High level of education (college)	6% (3/49)	35% (6/17)	8.4 (1.8-38.8)	5.2 (1.0-26.4) ^c
Low level of education (no college)	24% (12/51)	42% (65/156)	2.3 (1.1-4.8)	1.7 (0.80-3.7) ^c

^a OR=odds ratio.

^b CI=confidence interval.

^c Adjusted for gender and education.

^d Adjusted for education.

^e Adjusted for gender.

To rule out the possibility that these results may be explained by prodromal changes, initiation of psychiatric treatment, patient imitation or institutionalization, the controls' cumulative hazard curve was

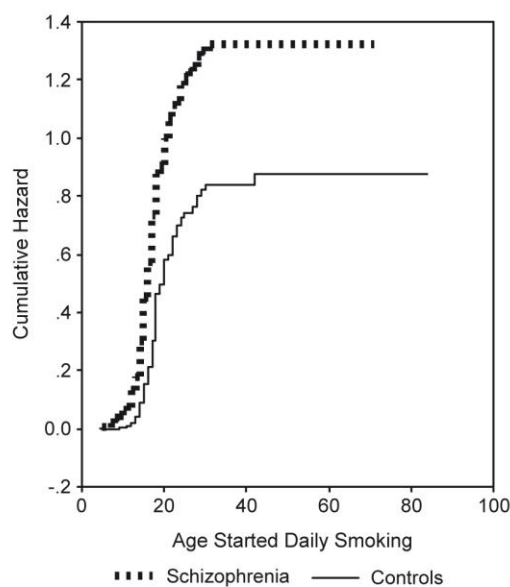


Fig. 1. Cumulative hazard curves for 250 patients with schizophrenia and 290 controls. The two curves were significantly different (log rank $\chi^2=29.3$, $df=1$, $p<0.0001$). The difference remained after controlling for gender and education (stratified log rank $\chi^2=4.4$, $df=1$, $p=0.04$). Schizophrenia patients and controls had similar smoking initiation rates before the age of 20. However, after the age of 20, the initiation rates differ across the two populations. This is observed from the greater slope on the schizophrenia curve after that age. The steeper the cumulative hazard curve at a particular age, the higher the initiation rate for that age.

compared to that of those patients who started smoking before the prodromal period onset. The literature usually considers prodromal period to last up to one year (Elkhazen et al., 2003). McGlashan (2003) assumes that it may last 1 or 2 years. Following this assumption, the cumulative hazard curve for controls was initially compared with that of those patients who started smoking at least 2 years before illness onset. To take into account the possibility that some patients may have prodromal periods longer than 2 years, this comparison was repeated with only schizophrenia patients who started smoking at least 3, 4 and 5 years before illness onset.

3. Results

As expected, when compared with control subjects, schizophrenia patients had significantly higher prevalences of ever daily smoking (OR=2.1), current daily smoking (OR=4.3) as well as high nicotine dependence (OR=8.1) and heavy smoking (OR=3.9) among current daily smokers (Table 1). After adjusting for gender and education, the ORs for current daily smoking in all subjects, and for high nicotine dependence and heavy smoking in all current smokers were still significant (Table 1). Both adjusted and unadjusted ORs for current daily smoking and high nicotine dependence were significant within males, females and people with low or high educational level (Table 1).

The cumulative hazard curve for all schizophrenia patients was significantly different from controls, even after controlling for gender and educational level (Fig. 1). After 20 years of age, schizophrenia patients had significantly higher smoking initiation rates than controls (see Fig. 1 caption).

The cumulative hazard curve for patients who started daily smoking at least 5 years before illness onset ($N=107$) continued to be significantly different from controls, even after controlling for gender and education (Fig. 2). As before, after 20 years of age, initiation rates for schizophrenia patients were significantly higher (see Fig. 2 caption). Similar results were obtained for at least 4 years ($N=118$; stratified log-rank $\chi^2=88.9$, $df=1$, $p<0.001$), 3 years ($N=129$; stratified log-rank $\chi^2=84.9$, $df=1$, $p<0.001$) and 2

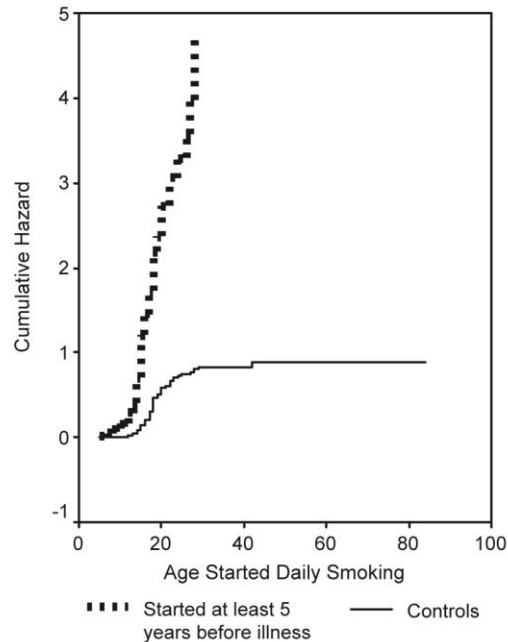


Fig. 2. Cumulative hazard curves for 107 patients who started smoking at least 5 years before illness onset and 290 controls. The two curves were significantly different (log-rank $\chi^2=196.4$, $df=1$, $p<0.001$), even after controlling for gender and education (stratified log-rank $\chi^2=79.9$, $df=1$, $p<0.001$). Similarly to Fig. 1, after an age of about 20, patients had higher smoking initiation rates.

years ($N=136$; stratified log-rank $\chi^2=85.2$, $df=1$, $p<0.001$).

4. Discussion

The main conclusion of this Spanish study is that if a non-smoker with schizophrenia or vulnerable to schizophrenia is older than 20, the probability for him/her to become a daily smoker is higher than that for a comparably aged non-smoker from the general population. This conclusion suggests that some people vulnerable to schizophrenia are prone to become daily smokers later in their 20s, when other people rarely initiate daily smoking. The AODS comparison of controls and those schizophrenia patients who started smoking at least 5 years before their illness onset suggested that the observed differences in initiation rates between controls and patients were probably not due to prodromal changes or psychiatric treatment.

The above conclusions are consistent with those from the previous US study (de Leon et al., 2002) and supported our hypothesis that a vulnerability to schizophrenia may be associated with an increased vulnerability to start smoking (de Leon, 1996). As a matter of fact there is some information suggesting that this may be the case. Freedman et al. (1997) described a genetic neurophysiological abnormality in patients with schizophrenia (and their relatives), which is temporarily corrected by a high peak of nicotine. This abnormality is associated with a dysfunction of a specific hippocampal nicotine receptor ($\alpha 7$). More recently, Leonard et al. (1998) found that the presence of an $\alpha 7$ promoter polymorphism was more frequent in schizophrenia patients than in controls and may be a marker of the neurophysiological abnormalities that increase the risk of schizophrenia.

Our results differ from those in a cohort study in Swedish male conscripts aged 18 to 20 years that suggested smoking may have a protective effect against the development of schizophrenia in patients with a illness onset between 20 and 25 years of age (Zammit et al., 2003). That study was limited by the exclusion of all females and of males who started schizophrenia before conscription; and by the lack of information on smoking initiation in males after 20 years old, which is crucial to establishing significant differences between male controls and male schizophrenia patients, according to our results.

Our analysis including patients with schizophrenia who started to smoke as early as 5 years before onset of schizophrenia suggests that the association between smoking and schizophrenia cannot be explained by the illness or prodromal period. The literature describes that some schizophrenia precursors such as minor neurological deficits may be present in early childhood and some speculate that neuropathological changes such as neuronal migration disturbances may occur before birth. However, neither the precursors nor the prenatal neuropathological disturbances are specific to schizophrenia, and probably many subjects who have them never develop schizophrenia. Thus, it appears to be better to consider precursors and prenatal neuropathological changes as risk factors for schizophrenia. Obviously, if one defends an extreme view (not shared by us) that schizophrenia illness includes the precursors and

early neuropathological changes, both of these changes happen quite earlier than smoking initiation and one would have to consider the increased smoking initiation in patients with schizophrenia as another early sign of the illness.

5. Conclusion

This Spanish replication of US results suggests that vulnerability to schizophrenia may be associated with a higher risk of becoming a daily smoker. Prospective studies of patients with first psychotic episodes or subjects at risk of developing schizophrenia may be required to better establish the interaction between schizophrenia vulnerability, AODS and onset age of schizophrenia.

Acknowledgements

The authors are grateful to the patients and staff of the Granada-South and Granada-North Community Mental Health Centers and their rehabilitation unit. Dr. Aguilar was supported by a Spanish Agency for International Cooperation (A.E.C.I.) grant. Dr. Diaz was partially supported by a grant from the Dirección de Investigaciones de la Universidad Nacional, Medellín. Juan Rivero, R.N., helped with data collection and Margaret T. Susce, R.N., M.L.T., with editing. Comments from a reviewer led us to consider the possibility of longer prodromal periods than 2 years, and the need for other survival analyses.

References

- American Psychiatric Association, 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 154 (4 Suppl.), 1–63.
- de Leon, J., 1996. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 22, 405–409.
- de Leon, J., Diaz, F.J., Rogers, T., Browne, D., Dinsmore, L., 2002. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr. Res.* 56, 47–54.
- Elkhazen, C., Chauchot, F., Canceil, O., Krebs, M.O., Bayle, F.J., 2003. Prodromal symptoms of schizophrenia. *Encephale* 29, 469–477 (in French).
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1994. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

- (clinician version). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Fagerstrom, K.O., Kunze, M., Schoberberger, R., Breslau, N., Hughes, J.R., Hurt, R.D., Puska, P., Ramstrom, L., Zatoriski, W., 1996. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparison among countries and categories of smokers. *Tob. Control* 5, 52–56.
- Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., Davis, A., Polymeropoulos, M., Holik, J., Hopkins, J., Hoff, M., Rosenthal, J., Waldo, M.C., Reimherr, F., Wender, P., Yaw, J., Young, D.A., Breese, C.R., Adams, C., Patterson, D., Adler, L.E., Kruglyak, L., Leonard, S., Byerley, W., 1997. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 587–592.
- Gurpegui, M., Aguilar, M.C., Martínez-Ortega, J.M., Díaz, F.J., de Leon, J., 2004. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34 (in press).
- Klein, J.P., Moeschberger, M.L., 1997. *Survival analysis. Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer, New York.
- Leonard, S., Gault, J., Adams, C., Breese, C.R., Rollins, Y., Adler, L.E., Olincy, A., Freedman, R., 1998. Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restor. Neurol. Neurosci.* 12, 195–201.
- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M.J., Artal, J., 1986. Validity of the scaled version of General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol. Med.* 16, 135–140.
- Martínez-Ortega, J.M., Gurpegui, M., Díaz, F.J., de Leon, J., 2004. Tobacco and schizophrenia. *Adicciones* 16 (Suppl. 2), 177–190 (in Spanish).
- McGlashan, T.H., 2003. Commentary: progress, issues, and implications in prodromal research: an inside view. *Schizophr. Bull.* 29, 851–858.
- Pinilla, J., González, B., 2001. Profile of the population of Spain with respect to the smoking habit, period 1993–1997. *Eur. J. Public Health* 11, 346–351.
- Zammit, S., Allebeck, P., Dalman, C., 2003. Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am. J. Psychiatry* 160, 2216–2221.



Available online at www.sciencedirect.com



Comprehensive Psychiatry 48 (2007) 186–191

Comprehensive
PSYCHIATRY

www.elsevier.com/locate/comppsy

Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study

Manuel Gurpegui^{a,*}, José M. Martínez-Ortega^a, Dolores Jurado^b, M. Carmen Aguilar^a,
Francisco J. Diaz^c, Jose de Leon^{a,d}

^aDepartment of Psychiatry and Institute of Neurosciences, University of Granada Medical School, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain

^bDepartment of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada Medical School, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain

^cDepartment of Statistics, Universidad Nacional, A.A. 3840, Medellín, Colombia

^dMental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, Kentucky, USA

Abstract

This study examines in daily smokers (1) subjective effects and main reason for smoking after controlling for nicotine dependence level in 100 controls and 173 patients with *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, schizophrenia and (2) the association of specific subjective effects and schizophrenia symptoms. The subjective effects and the main reason for smoking were studied using a questionnaire and the schizophrenia symptoms with the Positive and Negative Syndrome Scale. Proportions were compared by odds ratios controlling for the effects of sex, age, education, and level of nicotine dependence by logistic regression.

Schizophrenia was strongly associated with subjective effects of cheerfulness, agility, alertness, concentration, and calmness. In patients with schizophrenia, a cheerfulness effect was associated with higher depressive symptoms; a calming effect, with higher anxiety symptoms; and a sociability effect, with lower negative symptoms. Compared with controls, desire for calmness as the main reason for smoking was more frequent in patients with schizophrenia. These survey data call for confirmation through experimental studies and may help in the design of more focused smoking cessation programs for these patients.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Elevated rates of smoking among patients with schizophrenia are well documented from various studies; those rates are higher than the rates observed among patients with other psychiatric illnesses or among the general population. Moreover, those studies demonstrate that heavy smoking and high nicotine dependence are more frequent among patients with schizophrenia than among the general population [1-3]. High prevalences of tobacco use and of nicotine dependence in schizophrenia have been explained through biological and psychological models [4-6]. In addition, smoking cessation rates for patients with schizophrenia are significantly lower than for the general population or the rates observed among patients with other

psychiatric illnesses [3]. Exploring the specific motives or reasons for smoking in patients with schizophrenia may help professionals in planning smoking cessation programs, tailoring advice according to the self-reported motives of the patient.

Motives or reasons for smoking have been well described in nonpsychiatric smokers [7-9]. The most frequently self-reported reasons were categorized into automatic, sedative, addictive, stimulation, sociability, indulgence, and sensorimotor manipulation factors [8,9]. Moreover, the subjective effects of nicotine have also been analyzed through experimental studies in adult volunteer smokers and non-smokers [10-12]. On the other hand, previous studies in smokers with psychiatric conditions [13-15] found that some reasons for smoking reported by patients are similar to those of the nonpsychiatric population.

However, to the best of our knowledge, specific reasons for smoking in patients with schizophrenia have been investigated in only 2 studies [16,17]. The most prevalent reported reasons for smoking in schizophrenia, according to

* Corresponding author. Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Universidad de Granada, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain. Tel.: +34 958 240704; fax: +34 958 246187.

E-mail address: gurpegui@ugr.es (M. Gurpegui).

both studies, include relaxation, habit, settling nerves [16], sedative effects, control of negative symptoms, and addiction [17]. These 2 studies lacked a control group, so the specific reasons for smoking in patients with schizophrenia remain unclear in the literature. The present cross-sectional study was designed to examine (1) survey reports on the subjective effects and the main reason for smoking in patients with schizophrenia in comparison with a nonpsychiatric group, (2) the relationship of these reports with the level of nicotine dependence, and (3) their relationship with specific symptoms among patients with schizophrenia.

2. Methods

2.1. Participants

This study included 273 participants: 173 current smokers among the 250 patients with schizophrenia previously described [18] and a comparison group consisting of 100 smokers included among 290 subjects recruited at a primary care center [19]. In brief, patients with *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, schizophrenia were recruited from 2 community mental health centers and their rehabilitation unit covering the catchment area of the city of Granada (southern Spain); they were outpatients in fairly stable clinical condition, with a relatively low level of symptoms [18]. The comparison subjects were 58 medical patients, 37 patients' relatives, and 5 staff members of a primary health center also in the city of Granada. Both patients with schizophrenia and comparison subjects provided written informed consent after a complete study description. The protocol for each group was approved by the San Cecilio University Hospital Institutional Review Board. Socio-demographic and clinical characteristics of both groups are shown in Table 1.

2.2. Assessments

The participants were interviewed using a structured questionnaire that examined subjective effects and the main reason for smoking; its design was based on prior studies [8,9]. Six subjective effects were assessed by asking (dichotomously) whether smoking makes the subject more sociable, calm (anxiety-reducing), alert, able to concentrate, agile, or cheerful (mood-increasing). To assess the main reason for smoking, subjects had to answer the question, "Why do you smoke?" by selecting one among the following options: pleasure, calmness (anxiety-reducing), need, addiction, habit, entertainment, and don't know. The Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) [20] was used to classify smokers into 3 groups: mild dependence (FTND score, 0-5), high dependence (FTND score, 6-7), and very high dependence (FTND score, >7) [20,21].

All patients with schizophrenia were assessed by the same research psychiatrist. The clinical assessment, including

Table 1
Demographic and clinical characteristics of current smokers: schizophrenia patients and comparison group

Variables	Schizophrenia (n = 173)	Comparison patients group (n = 100)	Statistic	df	P
Age, y	35.5 (7.7)	38.9 (11.2)	5.26 ^a	1	.022
Age of onset of daily smoking, y	15.8 (4.2)	18.6 (5.2)	4.81 ^b	271	<.001
FTND score	6.8 (2.3)	3.3 (2.9)	77.49 ^a	1	<.001
PANSS ^c					
Total score	44.6 (12.2)				
Negative factor ^d	1.76 (0.68)				
Positive factor ^d	1.60 (0.86)				
Disorganized factor ^d	1.26 (0.54)				
Excited factor ^d	1.15 (0.39)				
Anxious factor ^d	1.73 (0.64)				
Depressive factor ^d	1.59 (0.52)				
No. of hospitalizations	4.6 (5.1)				
GHQ-28 ^e total score		5.3 (5.9)			
Sex, n (%)			48.86 ^f	1	<.001
Male	146 (84)	44 (44)			
Female	27 (16)	56 (56)			
Educational level, n (%)			62.54 ^f	3	<.001
Illiterate or lower than primary	30 (17)	4 (4)			
Primary	83 (48)	20 (20)			
Secondary	43 (25)	27 (27)			
University	17 (10)	49 (49)			
Nicotine dependence (FTND ^g), n (%)			63.8 ^f	2	<.001
Mild (score, 0-5)	45 (26)	74 (74)			
High (score, 6-7)	46 (27)	17 (17)			
Very high (score, >7)	81 (47)	9 (9)			
GHQ-28 >6		31 (31)			

Values are mean (SD) unless otherwise indicated.

^a Mann-Whitney χ^2 test.

^b Student *t* test.

^c Possible scores range from 30 to 210.

^d Possible scores for factors range from 1 to 7. Factor scores were obtained by dividing sum of items by number of items.

^e Possible scores range from 0 to 28.

^f Pearson χ^2 test.

^g Possible scores range from 0 to 10.

the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [22], was performed before questioning about tobacco and other substance use. The comparison subjects filled out a previously validated Spanish version [23] of the 28-item General Health Questionnaire (GHQ-28) [24], a widely used instrument to screen nonpsychotic psychiatric morbidity (cutoff line, >6); 3 subjects with schizophrenia and 1 with bipolar disorder were excluded [19]. This comparison group showed a rate of psychiatric morbidity of 29%, a prevalence similar to the 28.6% found in a general population study within the province of Granada [25], and a rate of current daily smoking (34.5%) that was coincident with the prevalence of smokers in the Spanish general population [26].

2.3. Data analysis

Associations between schizophrenia diagnosis and, respectively, the subjective effects of smoking and the main reason for smoking were explored in univariate analyses that used 2 × 2 contingency tables. Logistic regression was used to control for the effects of sex, age, education (university or lower), and nicotine dependence level (mild, high, or very high). All logistic models fit well according to the Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test [27] (Table 2). Finally, we tested the possible association between specific subjective effects and the PANSS factors, using content related to those subjective effects, by Mann-Whitney *U* tests. Hypothesis testing was performed at the .05 significance level with a Bonferroni rule correction [28] to avoid detecting false differences in the comparison of frequencies across the various subjective effects or main reasons for smoking. Calculations were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 13).

3. Results

3.1. Subjective effects

With the exception of the socializing effect, patients with schizophrenia reported subjective effects more frequently than the comparison group; calmness (anxiety-reducing) was the most frequent effect in both groups (Table 2). Similar results were obtained when we compared the frequency of subjective effects between the groups: within only mildly dependent subjects (FTND score, 0-5) and within only subjects with FTND ≥ 6 (data not shown).

Logistic regression analyses (Table 2) showed that after adjusting for confounders (age, sex, education, and level of nicotine dependence), schizophrenia continued to be strongly associated with all the reported subjective effects except with sociability. As suggested by the logistic regression, the frequency of some subjective effects varies with the level of nicotine dependence. A sociability effect was more frequent in patients with schizophrenia with very high nicotine dependence than in patients with a lower level of dependence: 19 (23%) of 173 versus 9 (10%) of 173 ($\chi^2 = 5.73, df = 1, P = .022$). The alertness effect showed a similar association: 43 (53%) of 173 versus 32 (35%) of 173 ($\chi^2 = 5.87, df = 1, P = .021$).

3.2. Main reason for smoking

The main reason for smoking was significantly different between the 2 groups ($\chi^2 = 92.09, df = 6, P < .001$). Patients and comparison subjects differed significantly in the frequencies of reported calmness (respectively, 21% [37/173] vs 7% [7/100]; $\chi^2 = 9.70; df = 1$; Bonferroni corrected $P = .01$) and addiction (0% [0/173] vs 38% [38/100]; $\chi^2 = 76.37; df = 1$; Bonferroni $P < .001$). The differences were not significant in pleasure (42% [73/173] vs 26% [26/100]), need (9% [16/173] vs 4% [4/100]), habit (10% [18/173] vs 20% [20/100]), entertainment (14% [24/173] vs 4% [4/100]), and the “don’t know” answer (3% [5/173] vs 1% [1/100]). Similar results were obtained within both mildly dependent subjects (FTND score, 0-5) and subjects with FTND ≥ 6 (data not shown).

Logistic regression analyses (Table 2) showed that after controlling for confounders, calmness, as the main reason

Table 2
Subjective effects and main reason for smoking in schizophrenia patients (n = 173) and comparison subjects (n = 100)

	Schizophrenia patients, n (%)	Comparison group, n (%)	χ^2 (df = 1)	<i>P</i>	Univariate OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Subjective effects						
Sociability	28 (16)	12 (12)	0.88	.3	1.4 (0.69-2.9)	1.0 (0.41-2.6 ^a)
Cheerfulness (mood-increasing)	85 (49)	11 (11)	40.42	<.001	7.8 (3.9-15.6)	12.6 (4.9-32.4 ^b)
Agility	24 (14)	2 (2)	10.37	.001	7.9 (1.8-34.1)	9.8 (1.9-49.1 ^c)
Alertness	75 (43)	9 (9)	35.10	<.001	7.7 (3.7-16.3)	9.8 (3.6-26.5 ^d)
Concentration	58 (33)	8 (8)	22.52	<.001	5.8 (2.6-12.8)	4.6 (1.8-12.0 ^e)
Calmness (anxiety-reducing)	130 (75)	38 (38)	36.94	<.001	4.9 (2.9-8.4)	4.2 (2.1-8.3 ^f)
Calmness as the main reason ^g	37 (21)	7 (7)	9.70	.002	3.6 (1.5-8.5)	3.5 (1.3-9.4 ^h)

^a Controlling for sex, age, and level of nicotine dependence. The sociability effect was associated with very high nicotine dependence in comparison with mild dependence (OR, 3.0; 95% CI, 1.2-7.4). Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 5.5, df = 8, P = .70$. This analysis did not include education level because the model including this variable did not fit well.

^b Controlling for sex, age, education, and level of nicotine dependence. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 6.1, df = 8, P = .64$.

^c Controlling for sex, age, and education. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 8.3, df = 8, P = .40$. This analysis did not include nicotine dependence because the model including this variable did not fit well.

^d Controlling for sex, age, education, and level of nicotine dependence. The alertness effect was associated with very high nicotine dependence in comparison with mild dependence (OR, 2.6; 95% CI, 1.2-5.3). Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 8.9, df = 8, P = .36$.

^e Controlling for sex, age, education, and level of nicotine dependence. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 2.8, df = 8, P = .9$.

^f Controlling for sex, age, education, and level of nicotine dependence. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 5.1, df = 8, P = .7$.

^g The reported reasons were mutually exclusive because giving only one reason was allowed in the questionnaire (see text); for these analyses, they were dichotomized.

^h Controlling for sex, age, and education. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: $\chi^2 = 9.7, df = 8, P = .3$. This analysis did not include nicotine dependence because the model including this variable did not fit well.

for smoking, was more frequent in patients with schizophrenia than in comparison subjects.

3.3. Clinical features and subjective effects

Because some of the PANSS factors may have content related to some of the surveyed subjective effects, we tested similarly the possible association between them. PANSS depressive factor scores were significantly higher in the 85 patients who reported an effect of cheerfulness (mood-increasing) (mean±SD, 1.69 ± 0.55) than in those 88 patients who did not report it (1.49 ± 0.48) (Mann-Whitney $\chi^2 = 7.32$, $df = 1$, $P = .007$). In addition, the 130 patients who reported an effect of calmness (anxiety-reducing) scored higher on the PANSS anxious factor (1.78 ± 0.64) than those 43 who did not report it (1.56 ± 0.63) (Mann-Whitney $\chi^2 = 4.59$, $df = 1$, $P = .032$). On the other hand, the 28 patients who reported an effect of sociability scored lower on the PANSS negative factor (1.52 ± 0.60) than those 145 who did not report it (1.81 ± 0.69) (Mann-Whitney $\chi^2 = 5.61$, $df = 1$, $P = .018$).

Among the patients with schizophrenia, the association between the reported subjective effects of smoking and a higher number of hospitalizations was tested comparing the frequency of the 6 different subjective effects among the patients with high versus low numbers of hospital admissions.

The frequency of a reported alertness effect was significantly higher in patients who had more than 3 (the median) hospitalizations (46/86, 53%) than in patients who had 3 or fewer hospitalizations (29/87, 33%) (Pearsons $\chi^2 = 7.15$, $df = 1$, Bonferroni corrected (for 6 comparisons) $P = .042$; odds ratio [OR], 2.3; 95% confidence interval [CI], 1.2-4.3).

4. Discussion

In this study, all the subjective effects analyzed—except for sociability—were strongly associated with schizophrenia. In comparison with controls, patients reported more frequently the effects of cheerfulness, agility, concentration, and calmness. In patients with schizophrenia, a calming effect—the most frequently reported—was associated with the presence of anxiety symptoms, as was a mood-increasing effect with depressive symptoms. In addition, calmness as the main reason for smoking was more frequent among patients with schizophrenia.

The present study has strengths and limitations. Among the study's strengths are the inclusion of a comparison group, which is not present in other studies, and a larger sample size [16,17]; both patients with schizophrenia and comparison subjects were interviewed using the same procedure concerning smoking and its related features. Our survey covers effects related to both affective condition (cheerfulness and calmness) and arousal (alertness, concentration, and agility). In addition, the survey asks about the main reason, which is in line with the research on subjective effects in placebo-controlled laboratory studies [12],

although it has the limitation of being a survey and therefore, in contrast with placebo-controlled laboratory studies [12], does not control for expectancy effects or social desirability. Having asked about the effects of current smoking, however, there is little room for a recall bias. The subjective effects of smoking may be influenced by conditioned stimuli, such as smoking paraphernalia, finger manipulation, or sensations in the throat, which may have more effect on abstinent than on nonabstinent smokers [29], but again, all the participants in our study were current smokers. There were differences between schizophrenia and comparison subjects regarding age and level of nicotine dependence, but our adjusted OR (see Table 2) controlled for these differences.

Calmness (anxiety-reducing) was the most frequent subjective effect and the main reason for smoking among patients with schizophrenia, which is in agreement with the only 2 studies about patients with schizophrenia and self-reported reason for smoking [16,17], although these studies lack a control group. Similarly, a study of smokers with posttraumatic stress disorder [15] found a greater negative affect reduction (including anxiety, tension, and irritability items) than the reference-instrument sample of smokers.

In contrast with survey studies, placebo-controlled experimental studies on nonpsychiatric smokers [12] show only a weak effect of nicotine in the reduction of tension, but the tension-reducing effects of nicotine may be state-dependent, that is, a calming or stress-relieving effect only (or especially) among highly anxious smokers and only in combination with a distracting stimulus [12]. This could help to explain why both the mood-increasing and the anxiety-reducing effects were more frequent—in contrast to our comparison group—in our patients with schizophrenia, especially among those with more depressive or anxiety symptoms, respectively.

The association of these subjective effects or reason for smoking with schizophrenia could be a consequence of patients' positive response bias, but that bias, if there is any, was not present in the sociability item. However, even in that event, those subjective effects are more salient in the opinion of the patients with schizophrenia, who give more value to smoking as a reinforcer than to other activities [30]. But it may be an expression of a special neurobiological substrate. In nonpsychiatric smokers, cigarette smoking acutely releases dopamine in the ventral striatum (left, especially) and reduces craving in a significantly correlated manner [31]. In patients with schizophrenia, the ventral striatum shows increased nicotine binding [32], increased hemispheric-adjusted volume [33], and decreased activation during the presentation of reward-indicating cues [34]. Moreover, nicotine may correct an $\alpha 7$ nicotine receptor defect in the hippocampus [35].

Schizophrenia patient reports should not be overinterpreted by making causal attributions, and they cannot be used to explain why patients or comparison subjects start smoking or get addicted to nicotine. This study merely

reflects subjects' opinions about the effects of smoking and their main reason for smoking after years of stable addiction. Similarly, these reports do not prove that patients with schizophrenia start smoking to self-medicate because they start smoking on average 5 years before illness onset [36] or, as it happens with the present schizophrenia sample, 80% start smoking before illness onset, and 60% start smoking 5 years or more before illness onset [37].

In summary, these data support the findings that patients with schizophrenia report a distinct subjective reaction to cigarette smoking, independent of their nicotine dependence level. These survey data call for confirmation through experimental studies in patients with schizophrenia with pre- and postsmoking subjective effect measures and blinding devices such as cigarettes with no nicotine. The literature clearly supports the strong association of schizophrenia and smoking, but this relationship is complex [18], and different reasons may vary in importance in different patients. Researchers, by incorporating the clinical perspective and including the subjective effects of smoking, may bring about a better understanding of this complex association. On the other hand, clinicians may need to pay more attention to the subjective effects of smoking in their patients with schizophrenia; this may help clinicians to design better plans to help their patients and encourage them to consider smoking cessation, which is a difficult task. The literature on smoking cessation in schizophrenia is somewhat limited but is growing and includes using nicotine replacement [38,39], bupropion [40,41], group treatment [42], and a program combining nicotine replacement, motivational therapy, and relapse prevention behavioral therapy [43]. Some of us have emphasized the need for developing new and better smoking cessation interventions tailored to severely mentally ill patients such as those with schizophrenia [44].

Acknowledgments

The authors are grateful to the patients, families, and staff of the Granada-South and Granada-North Community Mental Health Centers and their Rehabilitation Unit, and the Postigo-Velutti Primary Health Care Center, Granada. Doctor Aguilar was supported by a grant from the Spanish Agency for International Cooperation (AECI), and Dr Martínez-Ortega was supported by grant AP2003-5031 of the Spanish Ministry of Education and Science. Doctor Diaz was partially supported by grant 030802738 from the Dirección de Investigaciones de la Universidad Nacional, Medellín. Jean Sanders, MA, and Lorraine Maw, MA, helped with editing.

References

[1] de Leon J, Becona E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 812-6.

[2] Etter M, Mohr S, Garin C, Etter JF. Stages of change in smokers with schizophrenia or schizoaffective disorder and in the general population. *Schizophr Bull* 2004;30:359-68.

[3] de Leon J, Diaz F. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-57.

[4] Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8:93-102.

[5] Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155:1490-501.

[6] Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 1999;50:1346-50.

[7] Ikarid FF, Green DE, Horn D. A scale used to differentiate between types of smoking as related to management of affect. *Int J Addict* 1969;4:629-39.

[8] Tate JC, Pomerleau CS, Pomerleau OF. Pharmacological and non pharmacological smoking motives: a replication and extension. *Addiction* 1994;89:321-30.

[9] Berlin I, Singleton EG, Pedarriosse A. -M., Lancrenon S, Rames A, Aubin H. -J., et al. The modified reasons for smoking scale: factorial structure, gender effects and relationship with nicotine dependence and smoking cessation in French smokers. *Addiction* 2003;98:1575-83.

[10] Perkins KA, Gerlach D, Broge M, Fonte C, Wilson A. Reinforcing effects of nicotine as a function of smoking status. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001;9:243-50.

[11] Kalman D. The subjective effects of nicotine: methodological issues, a review of experimental studies, and recommendations for future research. *Nicotine Tob Res* 2002;4:25-70.

[12] Kalman D, Smith SS. Does nicotine do what we think it does? A meta-analytic review of the subjective effects of nicotine in nasal spray and intravenous studies with smokers and nonsmokers. *Nicotine Tob Res* 2005;7:317-33.

[13] Lucksted A, Dixon LB, Semberly JB. A focus group pilot study of tobacco smoking among psychosocial rehabilitation clients. *Psychiatr Serv* 2000;51:1544-8.

[14] Currie SR. Confirmatory factor analysis of the Reasons for Smoking Scale in alcoholics. *Nicotine Tob Res* 2004;6:465-70.

[15] Buckley TC, Kamholz BW, Mozley SL, Gulliver SB, Holohan DR, Helstrom AW, et al. A psychometric evaluation of the Smoking Consequences Questionnaire-Adult in smokers with psychiatric conditions. *Nicotine Tob Res* 2005;7:739-45.

[16] Glynn SM, Sussman S. Why patients smoke. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1027-8.

[17] Forchuk C, Norman R, Malla A, Martin ML, McLean T, Cheng S, et al. Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:41-9.

[18] Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br J Psychiatry* 2005;186:215-21.

[19] Martínez-Ortega JM, Jurado D, Martínez-González MA, Gurpegui M. Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict Behav* 2006;31:1722-9.

[20] Fagerström KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* 1990;69:763-5.

[21] Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparison among countries and categories of smokers. *Tob Control* 1996;5:52-6.

[22] Peralta V, Cuesta M. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;53:31-40.

[23] Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med* 1986;16:135-40.

[24] Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979;9:139-45.

- [25] Martín Pérez C, Pedrosa García R, Herrero Martín JJ, Luna del Castillo de D, Ramírez P, García JM, et al. Prevalence of psychiatric pathology at a rural health centre (in Spanish). *Aten Primaria* 2003;31: 39-46.
- [26] Pinilla J, González B. Profile of the population of Spain with respect to the smoking habit, period 1993-1997. *Eur J Public Health* 2001;11: 346-51.
- [27] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2000.
- [28] Woodward M. *Epidemiology: study design and data analysis*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1999.
- [29] Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB, Swift RM. Subjective and physiological responses to smoking cues in smokers with schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2005;7:421-9.
- [30] Spring B, Pingitore R, McChargue DE. Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers. *Am J Psychiatry* 2003;60:316-22.
- [31] Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, et al. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004;161:1211-8.
- [32] Court JA, Piggot MA, Lloyd S, Cookson N, Ballard CG, McKeith IG, et al. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience* 2000;98:79-87.
- [33] Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001;108:654-60.
- [34] Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006;29:409-16.
- [35] Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:587-92.
- [36] Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001;42:393-402.
- [37] Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Aguilar MC, Diaz FJ, Quintana J, de Leon J. Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample. *Schizophr Res* 2005;76:113-8.
- [38] George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1835-42.
- [39] Williams JM, Ziedonis DM, Foulds J. A case series of nicotine nasal spray in the treatment of tobacco dependence among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:1064-6.
- [40] George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feinhold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo-controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:53-61.
- [41] Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-25.
- [42] Addington J. Group treatment for smoking cessation among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998;49:925-8.
- [43] Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 1997;23:247-54.
- [44] Diaz FJ, Rendon DM, Velasquez DM, Susce MT, de Leon J. Datapoints: smoking and smoking cessation among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2006;57:462.



Available online at www.sciencedirect.com



Schizophrenia Research 86 (2006) 276–283

SCHIZOPHRENIA
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/schres

Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: A case-control study

Manuel Gurpegui ^{a,*}, M. Carmen Aguilar ^a, José M. Martínez-Ortega ^a, Dolores Jurado ^b,
Francisco J. Diaz ^c, Hernando M. Quintana ^d, Jose de Leon ^{a,e}

^a Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, University of Granada Medical School, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain

^b Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada Medical School, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain

^c Department of Statistics, Universidad Nacional, Medellín, Colombia

^d Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

^e Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA

Received 30 January 2006; received in revised form 23 April 2006; accepted 26 April 2006

Available online 19 June 2006

Abstract

According to the literature, there is an association between schizophrenia and caffeine consumption, but it is not clear whether schizophrenia is associated with either higher prevalence of daily caffeine intake or the amount consumed. In this study we compared our previously published schizophrenia patients ($n=250$) with a control sample ($n=290$) after controlling for demographic variables and tobacco and alcohol consumption. Current caffeine intake was less frequent in schizophrenia patients (59%, 147/250) than in controls (70%, 204/290). In the multivariate analyses, caffeine intake was less frequent at an older age and in schizophrenia patients, and more frequent in smokers and alcohol users. Among caffeine consumers, heavy caffeine intake (≥ 200 mg/day) was significantly associated with schizophrenia (64%, 94/147 in schizophrenia versus 36%, 73/204 in controls), as well as older age and smoking. Daily amount of caffeine intake and smoked cigarettes correlated significantly in the schizophrenia group but not in the control group; the correlation of caffeine intake with nicotine dependence was low and non-significant in both groups. The association between current smoking and heavy caffeine intake may be partly explained by a pharmacokinetic effect: tobacco smoke compounds induce caffeine metabolism by the cytochrome P450 1A2. Although schizophrenia by itself may be associated with heavy caffeine intake in caffeine users, part of this association was explained by the association between schizophrenia and smoking. The relationship between caffeine and alcohol intake appeared to be more complex; alcohol and caffeine use were significantly associated, but within caffeine users alcohol was associated with less frequent heavy caffeine consumption among smokers. In future studies, the measurement of plasma caffeine levels will help both to better define heavy caffeine intake and to control for smoking pharmacokinetic effects.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Caffeine; Coffee; Tobacco smoking; Nicotine; Alcohol; Case-control study

1. Introduction

The literature on caffeine and schizophrenia is limited since it mainly includes case reports or studies that do not control for confounders (Schneier and Siris,

* Corresponding author. Tel.: +34 958 240704; fax: +34 958 246187.

E-mail address: gurpegui@ugr.es (M. Gurpegui).

1987; Hughes et al., 1998). In their early review, Schneier and Siris (1987) suggested that schizophrenia may be associated with an increased rate of caffeine consumption. In our recent study of 250 Spanish schizophrenia outpatients, after controlling for confounding variables such as alcohol and tobacco, we found that current caffeine intake was associated with current smoking and alcohol use but not with cross-sectional schizophrenic symptomatology (including anxiety and depression) or the dosage of antipsychotic medication (Gurpegui et al., 2004). Among schizophrenia caffeine consumers, smoking was associated with higher caffeine intake. A gross comparison with the limited data from two caffeine surveys in the general Spanish population suggested that schizophrenia patients and the general population appear to have similar current caffeine intake prevalences but the proportion of patients with a high amount (≥ 200 mg/day) of caffeine intake (94/250; 38%) appeared to be about 10% higher than that of the general population (Gurpegui et al., 2004).

Our previous study lacked controls to compare with schizophrenia patients after controlling for confounding factors and therefore failed to establish definitively whether or not schizophrenia patients have a differential pattern of caffeine consumption. The aim of this extension was to compare our previously published schizophrenia patients with a control sample after controlling for demographic variables and tobacco and alcohol use in a case-control design.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects and procedures

Patients and controls provided written informed consent after a complete description of the study; the protocols were approved by the Institutional Review Board of the San Cecilio University Hospital (Granada, Spain). The sample of stable schizophrenia outpatients has been previously described (Gurpegui et al., 2004; Aguilar et al., 2005). It included the first 250 consecutive patients who were diagnosed with DSM-IV schizophrenia. Their age (mean \pm standard deviation) was 36.1 ± 9.5 years; 195 were males (78%), and 10% of them (24/250) had college education.

The control group for this study has been previously described (Gurpegui et al., 2005; Martínez-Ortega et al., in press). In brief, the subjects were recruited at a family medicine outpatient clinic. The

290 individuals were 18 years of age or older and included patients (58%), patient relatives (34%), and staff (8%). Four subjects were excluded due to suffering from a psychotic disorder (one from bipolar disorder and three from schizophrenia). A previously validated Spanish version (Lobo et al., 1986) of the 28-item General Health Questionnaire (GHQ-28) (Goldberg and Hillier, 1979), a tool frequently used in Europe, was used to detect possible cases with psychiatric symptoms. Using a score > 6 (sensitivity, 77–89%; specificity, 86–90%) (Goldberg and Hillier, 1979), 84 of the 290 controls (29%) were possible “psychiatric” cases, including 32 subjects who reported that they had been diagnosed with non-psychotic psychiatric disorders; 35 were taking psychotropic medication. This 29% prevalence of possible psychiatric cases is similar to the 28.6% found in a general population study within the province of Granada (Martín Pérez et al., 2003). The prevalence of smokers (35%) was similar to the prevalence of smokers in the Spanish general population reported in the literature (34.5%; Pinilla and González, 2001). The controls’ mean age was 40.5 ± 15.1 years; 39% (113/290) were males and 49% (141/290) had a college education. In summary, the control sample in this study appears to be a reasonable representation of the Granada general population.

In addition to the participants’ socio-demographic characteristics, their consumption of caffeinated beverages (coffee, tea and colas), tobacco, alcohol, and illegal drugs was surveyed. Average weekly caffeine intake was determined by estimating caffeine content in caffeinated beverages and then converting it into mg/day. The standard caffeine content utilized for coffee was 100 mg in a 150 cc cup of drip coffee; 45 mg in a cup of tea; and for caffeinated sodas, 23 mg in a 200 cc glass of soda (Gurpegui et al., 2004). Based on rates of caffeine consumption by the general population (Barone and Roberts, 1996), a high amount of caffeine intake was defined as a caffeine intake ≥ 200 mg per day. The smoking assessment has been described before (Gurpegui et al., 2005) and included the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) (Heatherton et al., 1991). The current use of alcohol and illegal drugs was assessed by a research physician in controls and a research psychiatrist in schizophrenia patients. In controls, alcohol and illegal drug assessments were carried out through semi-structured interview; in schizophrenia patients, assessments were carried out through semi-structured interview, chart review and collateral information from the family.

2.2. Statistical analysis

Calculations were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12). Odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CI) were computed from two-way cross-tabulations for univariate analyses. A logistic regression analysis with dichotomous independent variables was performed. The dichotomous dependent variable was the presence-absence of current caffeine intake and the independent variables were schizophrenia illness, current daily smoking, alcohol use, gender, age > 37 years, and level of education (this variable was split into high — having college — or low level). A similar logistic regression analysis was performed within caffeine consumers by using a high amount of caffeine intake (≥ 200 mg/day) as the dependent variable. All logistic models fit well according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (Hosmer and Lemeshow, 2000). Spearman's correlations were used to analyze the relationship between the amount of caffeine intake and other variables. Kruskal-Wallis tests were used to compare the amounts of caffeine intake in schizophrenia and control subjects who consumed caffeine. ANOVA analyses were performed to explore the effect of schizophrenia illness, current daily smoking, alcohol use, gender, age > 37 years and level of education on the amount of caffeine intake in caffeine consumers. To explore the effect of body weight on the daily amount of caffeine intake, weight was included as a covariate in the ANOVA model. Since the distribution of the daily amount of caffeine intake was skewed and caused heteroscedasticity in ANOVA models, a square root transformation of the daily amount of caffeine intake was used as dependent variable in the ANOVA analyses (Woodward, 1999). Levene's test of equality of error variances and lack of fit tests suggested that the square root transformation and ANOVA models were appropriate.

3. Results

3.1. Sample description

When comparing schizophrenia patients versus controls, the patients had significantly more current smokers (69%, 173/250 v. 35%, 100/290; $\chi^2=64.7$, $df=1$, $p<0.001$), fewer current alcohol users (21%, 52/250 v. 59%, 172/290; $\chi^2=82.0$, $df=1$, $p<0.001$) and fewer illegal drug users (7%, 17/250 v. 12%, 34/290; $\chi^2=3.8$, $df=1$, $p=0.05$). Within current smokers, schizophrenia patients had significantly more heavy smokers (i.e., more people who smoke more than 20

cigarettes a day; 60%, 103/173 v. 29%, 29/100; $\chi^2=23.7$, $df=1$, $p<0.001$) and had higher mean FTND scores (mean \pm SD, 6.8 \pm 2.3 v. 3.3 \pm 2.9; $t=10.3$, $df=168$, $p<0.001$).

3.2. Current caffeine intake in schizophrenia and control groups

A comparison of schizophrenia patients versus controls showed similar current coffee consumptions (49%, 123/250 v. 48%, 138/290), but significantly lower prevalences of consumption of tea (0% v. 19%, 55/290; $\chi^2=52.8$, $df=1$, $p<0.001$) and caffeinated sodas (23%, 58/250 v. 33%, 96/290; $\chi^2=6.5$, $df=1$, $p=0.01$) in patients. The consumption of at least one type of caffeinated beverage was present in 59% (147/250) of patients versus 70% (204/290) of controls ($\chi^2=7.87$; $df=1$; $p=0.005$). This difference remained significant within subjects who used neither tobacco nor alcohol: 30% (21/70) of patients versus 51% (41/80) of controls ($\chi^2=6.95$; $df=1$; $p=0.008$).

Current caffeine intake (Table 1) was more likely among smokers, alcohol users and people with college education; and less likely among patients with schizophrenia and subjects older than 37 years. The effect of education on current caffeine intake did not reach significance in the logistic regression.

Table 1
Association of caffeine intake with variables of interest in the combined sample of schizophrenia and control subjects ($n=540$)

Univariate analyses				
Variable	OR	95% CI	Pearson χ^2	p -value
Schizophrenia	0.60	(0.42-0.86)	7.9	0.005
Male gender	1.4	(1.0-2.0)	3.9	0.05
Age (>37 years)	0.65	(0.45-0.92)	5.8	0.02
College education	2.1	(1.4-3.2)	13.0	<0.001
Current smoking	2.0	(1.4-2.8)	13.8	<0.001
Alcohol use	3.8	(2.5-5.6)	44.4	<0.001
Logistic regression				
Variable	OR	95% CI	Wald χ^2	p -value
Schizophrenia	0.54	(0.33-0.87)	6.3	0.01
Male gender	1.4	(0.92-2.2)	2.5	0.1
Age (>37 years)	0.65	(0.45-0.96)	4.7	0.03
Current smoking	2.5	(1.6-3.8)	17.8	<0.001
Alcohol use	3.2	(2.0-5.0)	25.5	<0.001

OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval. All Pearson and Wald χ^2 values have one degree of freedom. For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ($\chi^2=9.7$; $df=7$; $p=0.21$). The interaction between current smoking and alcohol use was not significant at the 0.05 level of significance.

3.3. High amount of caffeine intake in current caffeine consumers

A high amount of caffeine intake (≥ 200 mg/day) was reported by 38% of schizophrenia patients (94/250) versus 25% of controls (73/290) (the difference was significant, $\chi^2=9.7$; $df=1$; $p=0.002$). Within caffeine consumers, a high amount of caffeine intake was reported by 64% (94/147) of schizophrenia patients versus 36% (73/204) of controls ($\chi^2=27.2$; $df=1$; $p<0.001$). This difference was borderline significant among caffeine consumers who used neither tobacco nor alcohol, 38% (8/21) versus 17% (7/41) ($\chi^2=3.3$; $df=1$; $p=0.07$).

Within subjects who currently consumed caffeine, a high amount of caffeine intake (Table 2) was more likely among subjects with schizophrenia, participants older than 37 years and smokers. After adjusting for patient status and age, there was a significant interaction between smoking and alcohol use in the 351 caffeine consumers. The proportion of a high amount of caffeine intake was 24% (15/62) in those consuming neither tobacco nor alcohol, 73% (78/107) in those using tobacco but not alcohol, 52% (47/91) in those using both tobacco and alcohol, and 30% (27/91) in those using alcohol but not tobacco (comparing these 4 groups, $\chi^2=53.4$; $df=3$; $p<0.001$); the proportions in the first and last groups were not significantly different, but the rest of the paired comparisons were significant, all with $p\leq 0.003$. The pattern of this interaction was similar in schizophrenia patients and controls but significant only in the control group (see Fig. 1).

3.4. Association between amount of caffeine intake and other variables

Among caffeine consumers, the amount of caffeine intake was significantly higher in schizophrenia patients (median=200 mg/day; 25th and 75th percentiles, 100 and 300) versus controls (median=110 mg/day; 25th and 75th percentiles, 68 and 207) (Kruskal–Wallis $\chi^2=31.5$; $df=1$; $p<0.001$).

Among caffeine consumers after stratifying by smoking status, the mean \pm standard deviation of the daily caffeine intake was 316 \pm 320 mg/day (4.1 \pm 4.0 mg/kg/day) in 120 schizophrenia smokers, 205 \pm 157 mg/day (3.1 \pm 2.4 mg/kg/day) in 78 control smokers, 146 \pm 200 mg/day (1.8 \pm 2.4 mg/kg/day) in 27 schizophrenia non-smokers, and 116 \pm 82 mg/day (1.8 \pm 1.3 mg/kg/day) in 126 control non-smokers. The caffeine intake measured in mg/day were significantly

Table 2

Association of high caffeine intake (≥ 200 mg/day) with variables of interest in the combined sub-sample of schizophrenia and control subjects who consumed caffeine ($n=351$)

Univariate analyses				
Variable	OR	95% CI	Pearson χ^2	p-value
Schizophrenia	3.2	(2.0–5.0)	27.2	<0.001
Male gender	1.7	(1.1–2.7)	6.4	0.01
Age (>37 years)	1.5	(0.97–2.3)	3.4	0.07
College education	0.56	(0.36–0.88)	6.6	0.01
Current smoking	4.5	(2.9–7.2)	44.1	<0.001
Alcohol use	0.56	(0.37–0.86)	7.3	0.007
Logistic regression				
Variable	OR	95% CI	Wald χ^2	p-value
Schizophrenia	1.9	(1.1–3.2)	5.6	0.018
Age (>37 years)	1.6	(1.0–2.6)	4.0	0.045
Current smoking	7.1	(3.4–15.0)	26.3	<0.001
Alcohol use	1.7	(0.8–3.7)	1.8	0.18
Interaction between current smoking and alcohol use	0.28	(0.11–0.73)	6.7	0.009

OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval. All Pearson and Wald χ^2 values have one degree of freedom. For the logistic regression, the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ($\chi^2=3.5$; $df=7$; $p=0.83$).

different in the four groups (Kruskal–Wallis $\chi^2=72.9$, $df=3$, $p<0.001$).

Within caffeine consumers, an ANOVA analysis of daily amount of caffeine intake measured in mg/day suggested non-significant effects for weight, gender and education level. The significant variables were the same as those in the logistic regression described in Table 2 and included schizophrenia ($F=9.5$; $df=1$, 345; $p=0.002$), age>37 years ($F=6.1$; $df=1$, 345; $p=0.01$), current daily smoking ($F=41.1$; $df=1$, 345; $p<0.001$), and an interaction between current smoking and alcohol use ($F=5.7$; $df=1$, 345; $p=0.02$). The ANOVA analysis of daily amount of caffeine intake measured in mg/kg/day in caffeine consumers provided similar results to the ANOVA analysis of caffeine intake measured in mg/day.

To assess the association between daily amount of caffeine intake and number of smoked cigarettes, a Spearman’s correlation (r_s) was calculated within those who consumed both caffeine and cigarettes. The correlation was significant in schizophrenia patients ($r_s=0.25$; $p=0.007$; $n=120$) but not in controls ($r_s=0.12$; $p=0.3$; $n=78$). The correlation between caffeine intake and FTND scores was not significant (schizophrenia patients, $r_s=0.17$, $p=0.07$; controls, $r_s=0.18$, $p=0.12$). Among consumers of

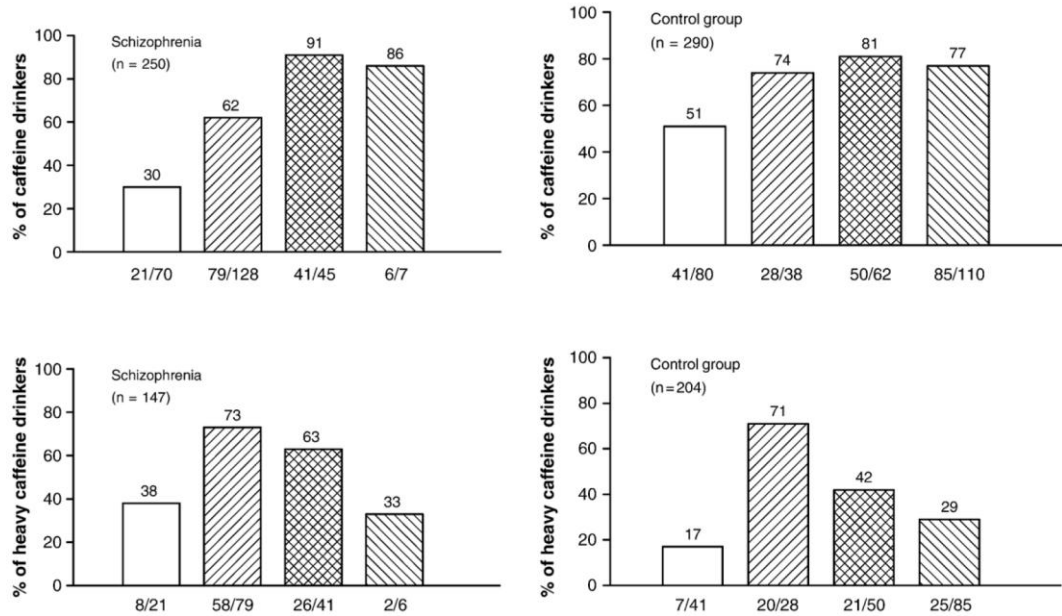


Fig. 1. Caffeine consumption (upper graphs) and high caffeine consumption (≥ 200 mg/day) among caffeine users (lower graphs) in schizophrenia outpatients and control subjects according to their use of tobacco and/or alcohol. Open bars, subjects who consumed neither tobacco nor alcohol; // subjects who smoked but did not drink alcohol; ### subjects who smoked and drank alcohol; \\\\ subjects who drank alcohol but did not smoke.

both caffeine and alcohol, there was no significant association between amount of caffeine (mg/day) and alcohol (g/day) intake in schizophrenia patients ($r_s = -0.10$, $p = 0.5$; $n = 47$), although the association was significant in controls ($r_s = 0.24$; $p = 0.005$; $n = 135$).

4. Discussion

Caffeine, an adenosine receptor competitive antagonist, promotes the release of dopamine, noradrenaline, serotonin, acetylcholine, GABA and glutamate (Donovan and De Vane, 2001). Caffeine accelerates perceptual processing, reduces the distracting influence of irrelevant information, and seems to exert its most pronounced effects in situations of lowered arousal or fatigue (Lorist and Tops, 2003), but an intact dopaminergic neurotransmission is necessary for caffeine to be stimulatory (Ferré, 1997). It elicits pleasurable effects at low doses and unpleasant effects at higher doses (Daily and Fredholm, 1998). Some articles have suggested that selective adenosine agonists may have a role as an adjunct therapy for schizophrenia (Ferré, 1997; Dixon et al., 1999), but also (Missak, 1991) that an endogenous caffeine-like substance may be deficient in schizophrenia patients.

If one hypothesizes a strong association between schizophrenia and caffeine intake after controlling for confounders, one should expect more caffeine consumers among schizophrenia patients than controls and, within caffeine consumers, more heavy consumers among schizophrenia patients. However, after recruiting controls, we have found that schizophrenia is associated with fewer caffeine consumers but schizophrenia patients who consume caffeine are more prone to consume high amounts of caffeine than controls who consume caffeine.

4.1. Fewer caffeine consumers

The lower proportion of caffeine consumers among schizophrenia patients needs to be replicated in other case-control studies. The difference appears to be more evident for tea (0% in schizophrenia patients versus 19% in controls). In Spain, tea is not widely used and people who consider themselves “sophisticated” tend to use it more. We suspect that schizophrenia patients, who tend to live in “unsophisticated” environments, may prefer coffee or soft drinks, but we have no data to support this impression. Another possible explanation is that schizophrenia

patients prefer coffee that has higher caffeine concentration than tea.

After controlling for potential confounding factors (gender, age, smoking and alcohol use), schizophrenia patients had approximately half the odds (OR=0.53) of consuming caffeine (Table 1). Assuming that this result will be replicated, the lower rate of current caffeine intake has to be necessarily due to a decreased initiation of regular caffeine intake, an increase in caffeine discontinuation, or both. No information was collected on these issues. Based on our clinical experience with Spanish schizophrenia patients, caffeine intake discontinuation might be associated with family pressure on those patients living with their families. Another possible explanation is suggested by the observation that caffeine can cause anxiety symptoms in some people without schizophrenia (Broderick and Benjamin, 2004). It is possible that people vulnerable to caffeine-induced anxiety symptoms may be overrepresented among schizophrenia patients because of their illness or medications (some of them metabolized by CYP1A2). However, in a small study of 13 schizophrenia patients, the acute administration of caffeine under double-blind placebo-controlled conditions did not increase anxiety ratings (Lucas et al., 1990).

4.2. Heavier caffeine consumers

Among caffeine consumers, heavy caffeine consumption was significantly more frequent in our schizophrenia patients than in our control group in univariate analyses (OR=3.2, Table 2). After controlling for potential confounding factors, this association remained significant, with an OR close to 2 (OR=1.9). This decrease in the odds ratio (OR=3.2 v. OR=1.9) appears to suggest that, although schizophrenia may have an effect by itself, some of the association between heavy caffeine use and schizophrenia may be explained by some confounding factors, particularly by smoking, which is associated with schizophrenia. To definitively prove that schizophrenia by itself is associated with heavy caffeine intake it is necessary to control for the pharmacokinetic effects of smoking by measuring plasma caffeine levels.

4.3. Association of caffeine intake with nicotine and alcohol use

Not unexpectedly, current caffeine intake was associated with smoking (OR=2.0) and alcohol use (OR=3.8) (Table 1). When the amount of caffeine intake in caffeine consumers was studied, the results were more complicat-

ed. In the univariate analyses (Table 2), smoking was strongly associated with heavy caffeine intake (OR=4.5) but alcohol appears to decrease the risk of heavy caffeine intake (OR=0.56) almost by half. When the association was explored with logistic regression, it was found that smoking had a very powerful effect in increasing the risk of heavy caffeine intake (OR=7.1), the effects of alcohol use were no longer significant (but OR>1), and the interaction between smoking and alcohol use decreased the risk (OR=0.28). This can be seen in Fig. 1, and means that high caffeine intake was lower in those consuming alcohol and tobacco than in those consuming only tobacco.

As we lack data about the longitudinal course of smoking and caffeine intake, it is difficult to discern the chronological sequence of the association between smoking and caffeine intake initiation. Some pharmacodynamic interactions between caffeine and nicotine have been described (Tanda and Goldberg, 2000). In rats, chronic consumption of caffeine accelerates the acquisition of nicotine self-administration, and the exclusion of caffeine from the drinking water of animals maintained on nicotine results in a dramatic response reduction during the first caffeine-free session (Shoaib et al., 1999). Also, in humans, there is some evidence that caffeine exposure may potentiate the reinforcing effects of nicotine (Tanda and Goldberg, 2000).

The association between smoking and heavy caffeine intake (Table 2) is probably explained, at least in part, by a pharmacokinetic effect. Polycyclic aromatic hydrocarbons, found in tobacco smoke, are inducers of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), and plasma caffeine concentrations are two to three times lower in smokers than in nonsmokers with the same caffeine intake (de Leon et al., 2003). This pharmacokinetic effect is seen more clearly in schizophrenia patients than in controls. This is supported by a significant correlation in schizophrenia patients, which suggests that the more they smoke, the more they consume caffeine. Moreover, our previous analysis suggested a "dose effect" relationship between smoking and the median amount of caffeine intake, an effect which appeared more related to the number of cigarettes smoked daily than to nicotine dependence (Gurpegui et al., 2004).

After reviewing epidemiological studies in the general population and experimental studies, Swanson et al. (1994) suggested that the pharmacologic effect of caffeine in coffee may be partially but not totally responsible for the relationship between coffee consumption and smoking.

The association between alcohol use and schizophrenia appears to be complex. In a Swiss study that

compared schizophrenia patients with the general population, the patients drank alcohol less frequently and not in a higher amount, although they scored higher on the CAGE questionnaire indicating that schizophrenia patients may have more problems associated with alcohol drinking than the general population (Etter and Etter, 2004). Also, the association between alcohol and caffeine consumption appeared to be complex in the current study. Alcohol use was associated with an increased probability of consuming caffeine but, in individuals who were caffeine consumers, alcohol appeared to decrease their need of using high caffeine amounts if they were smokers. According to the literature, patients with present and past history of alcohol abuse/dependence report intake of high amounts of caffeine (Istvan and Matarazzo, 1984; Hughes, 1996).

The complex interaction among current caffeine intake, tobacco smoking and alcohol use has not been appropriately studied by studies investigating the three substances simultaneously (Istvan and Matarazzo, 1984). In the general population, caffeine use appears to be weakly associated with alcohol intake, but strongly associated with tobacco smoking (Istvan and Matarazzo, 1984). This three-fold relationship between caffeine, alcohol and smoking may be explained, at least in part, by genetic factors (Hettema et al., 1999). In a study of Israeli alcoholics, Amit et al. (2004) found that, in the subgroup of subjects with a family history of alcoholism, there were associations between alcohol intake and caffeine use, between alcohol intake and smoking and between caffeine use and smoking. In subjects without a family history of alcoholism, they also found relationships among alcohol intake, caffeine use and smoking. However, coffee intake and tobacco use were not related. Amit et al. (2004) suggested that their results appear to be consistent with a notion of interaction between these substance-use behaviors, which may occur at a behavioral rather than a genetic level. Impulsivity, which is higher in substance-abusing patients, could be a common mediating factor, and substance abuse appears to occur between the prodrome and the first psychotic episode (Gut-Fayand et al., 2001); however, although smokers may not show a high impulsivity, they may show a high disinhibition (Dervaux et al., 2004).

4.4. Comparing the association between schizophrenia and caffeine versus schizophrenia and smoking

There is a very strong association between schizophrenia and smoking, which has been observed in many studies (de Leon and Diaz, 2005). In the current sample, when comparing with controls, we found that: 1)

schizophrenia was significantly associated with current smoking (Gurpegui et al., 2005); 2) schizophrenia was significantly associated with current heavy smoking among smokers (Gurpegui et al., 2005); and 3) within schizophrenia patients, some schizophrenic symptoms and long-term outcome were significantly associated with nicotine dependence (Aguilar et al., 2005). With regard to the association between caffeine intake and schizophrenia, we found that: 1) schizophrenia was significantly associated with less frequent current caffeine intake; 2) schizophrenia was significantly associated with heavier caffeine intake among caffeine consumers; and 3) schizophrenia symptoms and long-term outcome were not significantly associated with caffeine intake (Gurpegui et al., 2004).

The above associations between caffeine intake and schizophrenia do not appear to be as strong and consistent as the association between smoking and schizophrenia (Gurpegui et al., 2005). Moreover, a vulnerability to schizophrenia may be associated with a higher risk of becoming a daily smoker; this was supported by our patient sample, since smoking initiation rates were higher in schizophrenia patients who started daily smoking at least five years before illness onset (Gurpegui et al., 2005).

The study by Gurpegui et al. (2004) is the only caffeine study in the literature that controls for confounding factors, and the addition of the current control sample has made possible a more precise case-control comparison. However, the current study was limited by the lack of measurements of plasma caffeine concentrations. In future studies, measurement of caffeine concentrations will provide a better definition of heavy caffeine intake and a control for the pharmacokinetic effects of smoking. Similarly, in future studies, the assessment of alcohol problems, using the CAGE or other instruments, will help to evaluate alcohol intake in a more sophisticated way.

In conclusion, this study, which needs replication, suggested that daily caffeine intake was less frequent in schizophrenia patients (59%, 147/250) than in controls (70%, 204/290). However, among caffeine consumers, a heavy caffeine intake (≥ 200 mg/day) was significantly more frequent in schizophrenia patients (64%, 94/147) than in controls (36%, 73/204). Multivariate analyses suggested that these differences may not be explained by confounding factors.

Acknowledgements

The authors are grateful to the patients, families and staff of the Granada-South and Granada-North

Community Mental Health Centers and their Rehabilitation Unit, and the Postigo-Velutti Primary Health Care Center, Granada. Juan Rivero, R.N., helped with data collection. Dr. Aguilar was supported by a grant from the Spanish Agency for International Cooperation (A.E.C.I.); and Dr. Martínez-Ortega by grant AP2003-5031 of the Spanish Ministry of Education and Science. Dr. Diaz was partially supported by grant 030802738 from the Dirección de Investigaciones de la Universidad Nacional, Medellín. Lorraine Maw, M.A., helped with editing.

References

- Aguilar, M.C., Gurpegui, M., Diaz, F.J., de Leon, J., 2005. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br. J. Psychiatry* 186, 215–221.
- Amit, Z., Weiss, S., Smith, B.R., Markevitch, S., 2004. Use of caffeine-based products and tobacco in relation to the consumption of alcohol. An examination of putative relationships in a group of alcoholics in Israel. *Eur. Addict. Res.* 10, 22–28.
- Barone, J.J., Roberts, H.R., 1996. Caffeine consumption. *Food Chem. Toxicol.* 34, 119–129.
- Broderick, P., Benjamin, A.B., 2004. Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J. Okla. State Med. Assoc.* 97, 538–542.
- Daily, J.W., Fredholm, B.B., 1998. Caffeine: an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend.* 51, 199–206.
- de Leon, J., Diaz, F.J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157.
- de Leon, J., Diaz, F.J., Rogers, T., Browne, D., Dinsmore, L., Ghosheh, O., Dwoskin, L.P., Crooks, P., 2003. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and non-smoker volunteers. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 165–171.
- Dervaux, A., Baylé, J.F., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Le Borgne, M. H., Olié, J.P., Krebs, M.O., 2004. Nicotine use and disinhibition. *Psychiatry Res.* 128, 229–234.
- Dixon, D.A., Fenix, L.A., Kim, D.M., Raffa, R.B., 1999. Indirect modulation of dopamine D2 receptors as potential pharmacotherapy for schizophrenia: I. Adenosine agonists. *Ann. Pharmacother.* 33, 480–488.
- Donovan, J.L., De Vane, C.L., 2001. A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology. *Psychopharmacol. Bull.* 35, 30–48.
- Etter, M., Etter, J.F., 2004. Alcohol consumption and the CAGE test in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder and in the general population. *Schizophr. Bull.* 30, 947–956.
- Ferré, S., 1997. Adenosine–dopamine interactions in the ventral striatum: implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 133, 107–120.
- Goldberg, D.P., Hillier, V.F., 1979. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol. Med.* 9, 139–145.
- Gurpegui, M., Aguilar, M.C., Martínez-Ortega, J.M., Diaz, F.J., de Leon, J., 2004. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30, 935–945.
- Gurpegui, M., Martínez-Ortega, J.M., Aguilar, M.C., Diaz, F.J., Quintana, H.M., de Leon, J., 2005. Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample. *Schizophr. Res.* 76, 113–118.
- Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olié, J.P., Léo, H., Poirier, M.F., Krebs, M.O., 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res.* 102, 65–72.
- Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O., 1991. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* 86, 1119–1127.
- Hettema, J.M., Corey, L.A., Kendler, K.S., 1999. A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug Alcohol Depend.* 57, 69–78.
- Hosmer, D.W., Lemeshow, S., 2000. *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. John Wiley & Sons Inc, New York.
- Hughes, J.R., 1996. What alcohol/drug abuse clinicians need to know about caffeine. *Am. J. Addict.* 5, 49–57.
- Hughes, J.R., McHugh, P., Holtzman, S., 1998. Caffeine and schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 49, 1415–1417.
- Istvan, J., Matarazzo, J.D., 1984. Tobacco, alcohol and caffeine use: a review of their interrelationships. *Psychol. Bull.* 95, 301–326.
- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M.J., Artal, J., 1986. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ 28) in a Spanish population. *Psychol. Med.* 16, 135–140.
- Lorist, M.M., Tops, M., 2003. Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain Cogn.* 53, 82–94.
- Lucas, P.B., Pickar, D., Kelsoe, J., Rapaport, M., Pato, C., Hommer, D., 1990. Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 28, 35–40.
- Martín Pérez, C., Pedrosa García, R., Herrero Martín, J.J., Luna del Castillo, J.D., Ramirez Garcia, P., Saez Garcia, J.M., 2003. Prevalence of psychiatric pathology at a rural health centre. *Aten. Prim.* 31, 39–46 (in Spanish).
- Martínez-Ortega, J.M., Jurado, D., Martínez-González, M.A., Gurpegui, M., in press. Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict. Behav.*
- Missak, S.S., 1991. Exploring the role of an endogenous caffeine-like substance in the pathogenesis of schizophrenia. *Med. Hypotheses* 36, 157–161.
- Pinilla, J., González, B., 2001. Profile of the population of Spain with respect to the smoking habit, period 1993–1997. *Eur. J. Public Health* 11, 346–351.
- Shoab, M., Swanner, L.S., Yasar, S., Goldberg, S.R., 1999. Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 142, 327–333.
- Schneier, F.R., Siris, S.G., 1987. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J. Nerv. Ment. Dis.* 175, 641–652.
- Swanson, J.A., Lee, J.W., Hopp, J.W., 1994. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict. Behav.* 19, 229–256.
- Tanda, G., Goldberg, S., 2000. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66, 47–64.
- Woodward, M., 1999. *Epidemiology, Study Design and Data Analysis*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. JUAN MORALES ARCAS, SECRETARIO DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "SAN CECILIO" DE GRANADA,

INFORMA:

Que esta Comisión ha evaluado favorablemente el proyecto de investigación titulado: "**Consumo de tabaco, cafeína y otras sustancias en una muestra no psiquiátrica evaluada con el GHQ-28**", dado que se dirige hacia la consecución de unos objetivos científicos muy interesantes y viables, y que ha sido elaborado, por D. José M^a Martínez Ortega, Licenciado en Medicina, Becario del Ministerio de Educación y Ciencia en el Instituto de Neurociencias y Área de Psiquiatría de la Universidad de Granada, como trabajo previo a la Tesis Doctoral.

Granada, a veintisiete de enero de dos mil cinco.

N.º 72

Hospital Universitario "San Cecilio"
Av. Dr. Cebal, 16. 18012 - GRANADA
Tfno.: 958 02 30 00

Anexo 6: Informes del Comité Ético del Hospital Clínico San Cecilio



Servicio Andaluz de Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO

JUNTA DE ANDALUCIA
Consejería de Salud

Granada, 25 de Junio de 1.996

D.Manuel Gurpegui
Unidad de Salud Mental
Hospital Universitario
Granada.-

Estimado compañero:

Me satisface comunicarte que la Comisión de Dirección de este Hospital celebrada el pasado día 11 ha decidido autorizar la propuesta de trabajo de investigación " Esquizofrenia y Tabaquismo " que va a realizar Da. María del Carmen Aguilar y que tú vas a supervisar como tutor.

Así mismo, el Comité Etico de Investigación de este Hospital ha ratificado el visto bueno en la Comisión celebrada ayer día 24.

Esperando que el desarrollo del proyecto sea un éxito, recibe un cordial saludo.



Fdo.Dr. Del Pijo López,
Subdirector Médico,

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo presto mi consentimiento para participar en el estudio titulado "**HÁBITOS DE CONSUMO Y SALUD PSÍQUICA**" tras haber sido informado sobre sus características y la contribución que yo puedo proporcionar. Comprendo que con mi participación puedo ayudar al desarrollo del conocimiento sobre hábitos relacionados con la salud.

Este estudio será realizado por el médico D. José María Martínez Ortega, bajo la dirección del Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

En resumen, consiste en recoger información sobre mis hábitos de consumo de café, tabaco, alcohol y otras sustancias.

Entiendo que la información recogida en este estudio será confidencial, con la protección a la intimidad propia del secreto médico, y sólo será usada con fines científicos. No se anotarán datos de mi identificación personal.

He sido informado de este estudio a mi completa satisfacción y se me ha respondido suficientemente a las preguntas que he considerado oportuno hacer. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Fecha:

Firma:

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./Dña.
presto mi consentimiento para participar en el estudio
titulado "Esquizofrenia y tabaquismo" tras haber sido
informado sobre sus características y la contribución que yo
puedo proporcionar. Comprendo que con mi participación puedo
ayudar al desarrollo del conocimiento sobre el funcionamiento
del cerebro y sobre mi enfermedad.

Este estudio será realizado por la Licenciada en Medicina Dña.
María del Carmen Aguilar, bajo la dirección del Dr. Manuel
Gurpegui Fernández de Legaria, Profesor Titular de Psiquiatría
en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

En resumen, consiste en recoger información sobre las
características de mi enfermedad, tanto de mi historia clínica
como del resultado de entrevistarme a mí y a alguno de mis
familiares; también se me realizará una breve exploración de
mis movimientos musculares y se me preguntará sobre mi consumo
de tabaco y de otras sustancias. Si resultara oportuno,
también autorizo a que se me practique un análisis bioquímico.

Entiendo que la información recogida en este estudio será
confidencial, con la protección a la intimidad propia del
secreto médico, y sólo será usada con fines científicos o para
mi beneficio asistencial. He sido informado de este estudio a
mi completa satisfacción y se me ha respondido suficientemente
a las preguntas que he considerado oportuno hacer. Entiendo
que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del
estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin
que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Fecha:

Firma:

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE O TUTOR LEGAL
(Sólo en el caso de que el paciente
esté en situación de incapacidad legal)

Yo, D./Dña.
en calidad de (indicar parentesco o relación
legal) del paciente arriba indicado, he recibido la
información y las garantías arriba descritas, con las que se
protegen los derechos de la persona a quien yo represento.

Fecha:

Firma:

CUESTIONARIO SOBRE HÁBITOS DE CONSUMO Y SALUD PSÍQUICA

Sexo: Varón = 1 Mujer = 2 **Edad:** (años cumplidos). **Peso (kg):** **Talla (cm):**

Número de hermanos (incluido usted).

Lugar entre los hermanos (el mayor = 1).

Estado civil:

Soltero = 1

Casado = 2

Viudo = 3

Separado = 4

Divorciado = 5

Célibe por motivos religiosos = 6

Vive emparejado sin casarse = 7

Nivel de estudios:

Estudios primarios incompletos = 1

Estudios primarios completos = 2

Bachillerato elemental (E.S.O.) = 3

Bachillerato superior = 4

Titulado de grado medio = 5

Licenciado o Ingeniero Superior = 6

Doctorado = 7

Lugar donde vive: Urbano (Granada) = 1 Peri-urbano = 2 Rural = 3

¿Cual es la razón de su visita al Centro de Salud?.....

CAFÉ

1. CONSUMO DE CAFEÍNA:

- ¿Toma café? 1 SI 2 NO ¿Cuántas tazas a la semana? -----
¿Toma té? 1 SI 2 NO ¿Cuántas tazas a la semana? -----
¿Toma refrescos de cola? 1 SI 2 NO ¿Cuántas latas a la semana? -----

2. ¿Qué efecto le produce el café?

2.1 Si alguna vez ha dejado al café, ¿Ha tenido alguna molestia?.

Indicar cual.....

2.2 Si alguna vez ha dejado el café, ¿Ha tenido dolor de cabeza? 1 SI 2 NO

TABACO

3. ¿Ha sido fumador alguna vez? 1 SI 2 NO Si la respuesta es NO salte a la pregunta 23

En caso afirmativo, ¿A qué edad fumó su primer cigarrillo?.....

4. ¿Ha sido fumador diario alguna vez? 1 SI 2 NO

En caso afirmativo, ¿A qué edad (aproximadamente) empezó a ser fumador diario?

5. ¿Ha tenido períodos frecuentes de varios días durante los cuales fumó mucho más de lo que era su intención? 1 SI 2 NO

6. ¿Ha decidido y conseguido dejar de fumar? 1 SI 2 NO

7. ¿Cuánto es el tiempo máximo que ha conseguido estar sin fumar?

- 1.- menos de 24 horas
- 2.- más de 1 día a 7 días
- 3.- más de 7 días a 30 días
- 4.- más de 30 días a 3 meses

5.- más de 3 meses a 6 meses

6.- más de 6 meses a 1 año

7.- más de 1 año

8. El consumo de tabaco, ¿Le ha causado algún problema de salud como: tos, problemas de corazón, de pulmón o de presión arterial? 1 SI 2 NO

9. El consumo de tabaco ¿ Le ponía nervioso o inquieto o le causaba otros problemas emocionales o mentales? 1 SI 2 NO

10. ¿Alguna vez continuó fumando a pesar de tener una enfermedad seria, sabiendo que no era aconsejable el tabaco? 1 SI 2 NO

11. ¿Fuma usted actualmente? 1 Diariamente 2 Ocasionalmente. Frecuencia:..... 3 NO

Si la respuesta es diariamente, pase a la pregunta 12

Si la respuesta es ocasionalmente o no, pasar a la pregunta 23

12. ¿Cuánto tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?

- | | |
|-------------------------------|---|
| en los 5 primeros minutos | 3 |
| entre los 6 y los 30 minutos | 2 |
| entre los 31 y los 60 minutos | 1 |
| después de 60 minutos | 0 |

13. ¿Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios donde está prohibido, tales como iglesia, biblioteca, autobús, cine, etc..? 1 SI 2 NO

14. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?

- | | |
|-------------------------|---|
| el primero de la mañana | 1 |
| cualquier otro | 0 |

15. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

- | | |
|------------|---|
| 10 o menos | 0 |
| 11 a 20 | 1 |
| 21 a 30 | 2 |
| 31 o más | 3 |

16. ¿Fuma más frecuentemente durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día? 1 SI 2 NO

17. ¿Fuma cuando está tan enfermo que pasa en la cama la mayor parte del día?
1 SI 2 NO

18. ¿Convive con fumadores? 1 SI 2 NO

19. Parentesco con fumadores

¿Es o ha sido fumador su padre? 1 SI 2 NO

¿Es o ha sido fumadora su madre? 1 SI 2 NO

¿Tiene algún hermano/a que sea o haya sido fumador/a? 1 SI 2 NO 3 No tengo hermanos

¿Es o ha sido fumador/a su cónyuge? 1 SI 2 NO 3 No estoy casado/a

20. Efectos del tabaco:

El fumar le pone a usted 1 ANIMADO 2 IGUAL 3 TRISTE

El fumar le pone a usted 1 TRANQUILO 2 IGUAL 3 ANSIOSO

El fumar le pone a usted 1 ALERTA 2 IGUAL 3 SOMNOLIENTO

El fumar le pone a usted 1 MÁS CONCENTRADO 2 IGUAL 3 MENOS

El fumar le pone a usted 1 MÁS ÁGIL 2 IGUAL 3 MENOS

El fumar le pone a usted 1 MÁS AMISTOSO 2 IGUAL 3 MENOS

21. ¿ Por qué fuma? – Elegir sólo una respuesta

1 PLACER

2 TRANQUILIDAD

3 NECESIDAD

4 VICIO

5 COSTUMBRE

6 DISTRACCION O ENTRETENIMIENTO

7 IMITACION

9 NO SABE O NO CONTESTA

22. FUMA EN LA ENTREVISTA 1 SÍ 2 NO

ALCOHOL

23. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS:

¿Toma vino? 1 SI 2 NO ¿Cuántas vasos a la semana? -----

¿Toma cerveza? 1 SI 2 NO ¿Cuántas cañas a la semana? -----

¿Toma licores? 1 SI 2 NO ¿Cuántas copas a la semana? -----

24. GRAMOS DE ALCOHOL POR DÍA

cerveza (cantidad cc x 5 /100)

vino (cantidad cc x 12 /100)

whisky, ginebra, anís, ron, brandy, coñac (cc x 40/100)

25. ¿Le ha causado problemas la bebida alguna vez? 1 SI 2 NO

26. Alguna vez usted:

¿Ha pensado que debería reducir su consumo de alcohol? 1 SÍ 2 NO

¿Se he enfadado porque la gente ha criticado su consumo de alcohol? 1 SÍ 2 NO

¿Se ha sentido culpable o mal por haber bebido? 1 SÍ 2 NO

¿Se ha tomado una copa por la mañana al despertarse par aliviar la resaca o la tensión? 1 SÍ 2 NO

DROGAS ILEGALES

27. ¿A qué edad realizó el primer consumo de drogas?.....

28. ¿A qué edad empezó el consumo habitualmente(2-3 veces/sem)?.....

29. HACHÍS O MARIHUANA número de "porros"/semana:

30. OPIÁCEOS veces/semana:

31. COCAINA número de "rayas"/semana:

32. OTRAS DROGAS:

0 Ninguna	1 2 3 4 5 6
1 LSD	1 2 3 4 5 6
2 anfetaminas	1 2 3 4 5 6
3 "éxtasis" u otras "drogas de síntesis"	1 2 3 4 5 6
4 inhalantes	1 2 3 4 5 6
5 abuso de psicotrópicos	1 2 3 4 5 6

- Clave:
- 1.- diaria
 - 2.- 2 o 3 veces por semana
 - 3.- 1 vez por semana (semanal)
 - 4.- 2 o 3 veces al mes
 - 5.- una vez al mes (mensual)
 - 6.- menos de una vez al mes (ocasional)

SALUD PSÍQUICA

33. ¿Realiza ejercicio físico? 1 SI 2 NO **Frecuencia:**

34. ¿Está tomando algún psicofármaco (tranquilizante, antidepresivo, pastilla de dormir, etc.?) 1 SI 2 NO

35. ¿Padece algún trastorno psíquico? 1 SI 2 NO **¿Cuál?**

36. ¿Lo ha padecido anteriormente? 1 SI 2 NO **¿Cuál?**.....

37. ¿Está siendo tratado por él? 1 SI 2 NO **¿Ha sido tratado antes?** 1 SI 2 NO

38. ¿Ha realizado un intento de suicidio alguna vez? 1 SI 2 NO