

Deshabitación tabáquica y bupropión: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica

I. Sampablo Lauro, J.M. Carreras^a, L. Lores, M. Quesada^a, F. Coll y L. Sánchez Agudo^a

Servicio del Aparato Respiratorio. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona.

^aServicio de Neumología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Existe una relación entre tabaquismo y enfermedad depresiva. Bupropión es el primer fármaco no nicotínico eficaz en la deshabitación tabáquica. Se trata de un antidepresivo que inhibe la recaptación neuronal de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina en los núcleos talámicos.

OBJETIVO: Valorar si existen algunas variables dentro del área de la personalidad (ansiedad o depresión) que pudiesen servir como índices predictivos en el tratamiento deshabitador con bupropión.

MÉTODO: Estudio realizado en dos consultas de tabaquismo (Madrid y Barcelona). Se incluyó a 50 pacientes (21 varones) con una edad media de 43,6 años (desviación estándar [DE], 8,75) que manifestaban la voluntad en querer dejar de fumar. Fueron tratados con 300 mg/día de bupropión durante un mes y seguidos durante 6 meses con controles de CO espirado. Las variables de personalidad fueron evaluadas con el test de HADS, test psicométrico que puntúa trastornos de personalidad ansiosodepresivos. Se valoró si existía alguna diferencia significativa en los valores de puntuación del HADS entre los pacientes que seguían sin fumar a los 6 meses y los que no.

RESULTADOS: Los 50 pacientes incluidos eran fumadores con una media de 39 paquetes/año (DE, 17,82) y con un valor medio de ansiedad de 7,4 (DE, 4,15) y de depresión de 5,8 (DE, 3,93). Un total de 4 pacientes (8%) no pudo completar el estudio. Al primer mes de tratamiento un 28% de los pacientes fumaba, al tercer mes era un 56% de fumadores y a los 6 meses un 58% de los pacientes incluidos seguía fumando. Al analizar las variables de personalidad, observamos que los pacientes que durante el primer mes fumaban tenían unas puntuaciones más elevadas de depresión que los no fumadores ($p = 0,03$). Al tercero y el sexto mes los pacientes que siguen sin fumar presentan unas puntuaciones más elevadas de ansiedad que la de aquellos pacientes que siguen fumando ($p = 0,0052$ a los 3 meses y $p = 0,017$ a los 6 meses).

CONCLUSIÓN: Los pacientes que responden mejor al tratamiento con bupropión y después de 6 meses de seguimiento son aquellos que tienen niveles de ansiedad más elevados según el HADS test. Los niveles de depresión sólo influyen negativamente durante el primer mes.

Palabras clave: *Deshabitación tabáquica. Bupropión. Ansiedad. Depresión.*

Smoking cessation and bupropion: anxiety and depression as predictors of therapeutic efficacy

Smoking and depression are related. Bupropion, the first non-nicotinic drug that is an effective treatment in smoking cessation, is a tricyclic antidepressant that inhibits neuronal uptake of serotonin, dopamine and norepinephrine in the thalamic nuclei.

OBJECTIVE: To assess if certain personality factors (anxiety or depression) might predict the efficacy of bupropion for smoking cessation.

METHOD: The study was carried out in two smoking cessation clinics in Madrid and Barcelona. Fifty patients (21 men) declaring the desire to quit smoking were enrolled. Their mean age was 43.6 years (SD 8.75). The patients were treated with 300 mg of bupropion per day for one month and expired CO was monitored for 6 months. Personality factors were assessed on a hospital anxiety and depression scale (HADS). We evaluated whether there was a significant difference in HADS scores for patients who were still not smoking after 6 months and those who had not managed to quit.

RESULTS: The 50 patients were smokers of a mean 39 packs per year (SD 17.82) and had mean scores of 7.4 (SD 4.15) for anxiety and 5.8 (SD 3.93) for depression. Four patients (8%) were unable to complete the study. After one month, 28% of the patients smoked, after 3 months 56% smoked and after 6 months 58% still smoked. The patients who smoked during the first month had higher depression scores than did the non-smokers ($p = 0,03$). After 3 and 6 months the patients who had managed to continue not smoking were those who had higher anxiety scores than did those who still smoked ($p = 0,0052$ at 3 months and $p = 0,017$ at 6 months).

CONCLUSION: Patients who responded better to treatment with bupropion after 6 months of follow-up were those with higher anxiety scores on the HADS. Depression levels influenced outcome only during the first month.

Key words: *Smoking cessation. Bupropion. Anxiety. Depression.*

Introducción

Waal-Manning y De Hamel¹ demostraban ya en 1978 que los fumadores presentaban unas puntuaciones psi-

cométricas más elevadas de ansiedad y depresión que aquellas personas que nunca habían fumado. Posteriormente Kandel et al² relacionan los síntomas depresivos en adolescentes de edades comprendidas entre 15 y 16 años con su estado de fumadores activos 9 años más tarde. En 1990 Glassman et al³ identifican una incidencia elevada de pacientes con trastornos depresivos entre los fumadores, así como la aparición de una depresión mayor en pacientes fumadores con antecedentes depre-

Correspondencia: Dr. I. Sampablo Lauro.
Servicio del Aparato Respiratorio. Instituto Universitario Dexeus.
Iradier, 3. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: isl@1b@saludalia.com

Recibido: 26-9-2001; aceptado para su publicación: 22-1-2002.

sivos en el momento que dejan de fumar. Con estos antecedentes la idea de utilizar un fármaco antidepresivo como tratamiento en la deshabituación tabáquica no es nueva, existen trabajos realizados con clonidina⁴, nortriptilina⁵, doxepina⁶ y fluoxetina⁷, aunque con resultados dispares. No sería sino hasta 1997 cuando Hurt et al⁸ demostraran la eficacia de un antidepresivo, el bupropión, como terapia no nicotínica para abandonar el hábito tabáquico.

El bupropión es un fármaco antidepresivo, inhibidor relativamente débil de la absorción neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina. Se desconoce el mecanismo exacto por el que este fármaco aumenta la capacidad de los pacientes fumadores en mantener una conducta de abstinencia tabáquica. La adicción a la nicotina se debe a una alteración neurobioquímica de la dopamina y la noradrenalina a nivel del tálamo cerebral⁹, presumiblemente la actividad del bupropión sería catalizar la acción de estos neurotransmisores.

En lo que a deshabituación tabáquica se refiere, antes de la aparición de los antidepresivos como tratamiento antitabaco, han sido identificados diferentes parámetros que predicen o no el éxito de un tratamiento sustitutivo con nicotina; la edad mayor de 40 años, el sexo masculino, vivir en pareja y estar motivado serían factores predictivos positivos, es decir de éxito en el tratamiento. Por contra fumar tres cigarrillos o más durante la primera semana de tratamiento deshabituador sería un índice de recaída a medio plazo¹⁰.

En la misma línea, al ser el bupropión un fármaco antidepresivo, el objetivo de nuestro estudio ha sido valorar si existían o no variables de personalidad (ansiedad o depresión) como índices predictivos, positivos y negativos, en el tratamiento de deshabituación tabáquica.

Método

Sujetos estudiados

El estudio ha sido realizado en dos centros hospitalarios (Madrid y Barcelona) y los sujetos fueron admitidos por orden de llegada a las consultas de tabaquismo. Un total de 50 individuos fueron admitidos. De ellos 21 eran varones y 29 mujeres, con edad media de 43,6 años (DE, 8,75). Todos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión de la tabla I.

Tratamiento

Todos los sujetos fueron tratados con bupropión de la siguiente manera: durante los primeros 3 días de tratamiento se administraban 150 mg al día (un solo comprimido) por la mañana y los pacientes seguían fumando. Posteriormente al cuarto día se les aumentaba la dosis al doble (150 mg cada 12 h) y debían iniciar ese mismo día la abstinencia absoluta de tabaco. El tratamiento con bupropión se mantuvo durante un mes.

Variables de estudio

Se consideró éxito en la abstinencia tabáquica cuando el sujeto declaró no fumar ni un solo cigarrillo a partir del cuarto día de tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento. Esta declaración verbal fue confirmada mediante valores de CO espirado inferiores a 10 ppm¹¹, utilizando para ello un cooxímetro (Bedfont, Reino Unido).

Para valorar el grado de ansiedad o depresión de la personalidad de los sujetos fumadores, se utilizó el test Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)¹², test psicométrico que puntúa trastornos de personalidad ansiosodepresivos: a mayor puntuación mayor trastorno. Elegimos este test buscando una herramienta sencilla, breve, fácil de utilizar y de medir, que no complicase en exceso la valoración del fumador, lo que favorecía su aplicabilidad. No se pretende hacer un diagnóstico psicométrico, sino analizar las diferencias de puntuación entre los niveles de ansiedad y depresión. Analizamos las diferencias encontradas de estas variables, medidas antes de comenzar la terapia (valores basales) y al primero, tercero y sexto meses después de haber iniciado el tratamiento, y diferenciamos además dos grupos de pacientes: aquellos que habían conseguido dejar de fumar y los que no.

Visita basal y seguimiento

La visita basal tenía lugar el día de la primera consulta y en ella se realizaban las siguientes exploraciones: historia clínica de tabaquismo determinando el consumo de tabaco en paquetes/año y valorando el número de intentos previos en deshabituación tabáquica, test de Fagerström¹³, espirometría simple, test HADS y determinación de las concentraciones de CO en aire espirado.

Los pacientes fueron seguidos durante un período de 6 meses. En este tiempo acudieron a la consulta en seis ocasiones (a los 3 días, a la primera semana y después del primero, segundo, tercero y sexto meses de la visita basal). En estas visitas de seguimiento se investigaba el estado de tabaquismo, se valoraba el síndrome de abstinencia y la aparición de efectos adversos.

Resultados

En este estudio se ha analizado el éxito del tratamiento con bupropión (300 mg/día) en 50 pacientes fumadores, con una media de 39 paquetes/año (DE, 17,82) y con un valor medio de ansiedad de 7,4 (DE, 4,15) y de depresión de 5,8 (DE, 3,93) en el test HADS.

El valor medio del test de Fagerström era de 7,5 (DE, 2,04), el número medio de intentos previos de deshabituación era 2 (DE, 1,75), y el valor medio inicial del CO espirado 31,6 (DE, 16,43). En la tabla II se representan estos valores.

Un total de 4 pacientes (8%) no pudo completar el tratamiento pautado, tres por intolerancia al mismo (intolerancia digestiva) y uno por proceso intercurrente no relacionado.

TABLA I
Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Fumador de más de 15 cigarrillos/día
Tener entre 18 y 75 años de edad
Estar en fase de preparación
Criterios de exclusión
Historia previa de trastornos convulsivos
Alteraciones del ritmo cardíaco
Historia previa de trastornos ansiosos o depresivos
Pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa
Antecedentes de anorexia o bulimia

Índice de abstinencia

En el primer mes de tratamiento se objetivó que 14 pacientes (28%) volvían a fumar. Este número se duplicó al final del tercer mes, siendo por tanto 28 (56%) los pacientes que seguían fumando y se incrementó a 29 (58%) al final del sexto mes (fig. 1).

Valoración de la ansiedad y la depresión

Se realizó un análisis de la variancia (ANOVA) de los valores de ansiedad y depresión obtenidos antes de iniciar el tratamiento (tabla II) para objetivar la influencia de los mismos en su éxito o fracaso para cada visita de seguimiento. Así, se compararon los valores medios basales de ansiedad y depresión en el grupo de pacientes que seguían fumando con los del grupo de pacientes que habían dejado de fumar. Esta comparación se repitió al primero, tercero y sexto meses.

Durante el primer mes de seguimiento los sujetos que seguían fumando presentaban unas puntuaciones más elevadas de depresión que los no fumadores. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,03$). Los sujetos que habían conseguido dejar de fumar presentan por el contrario unos valores más altos de ansiedad que los fumadores, sin embargo, esta diferencia no tiene significación estadística ($p = 0,166$).

En las valoraciones realizadas al tercer y sexto meses de tratamiento, el grupo de sujetos que no se mantenía abstinentes mostraba un valor medio de depresión superior al grupo de abstinentes, pero las diferencias entre grupos dejaban de ser significativas ($p = 0,52$ y $p = 0,62$, respectivamente).

Por otro lado, los pacientes que consiguen dejar de fumar tienen unos valores más elevados de ansiedad que los que siguen fumando, siendo esta diferencia estadísticamente significativa tanto a los tres ($p = 0,0052$) como a los 6 meses ($p = 0,017$).

Por tanto, aquellos pacientes que responden mejor al tratamiento con bupropión después de 6 meses de seguimiento son aquellos que tienen valores de ansiedad más altos según el HADS test. Los valores de depresión sólo influyen negativamente en el primer mes (figs. 2 y 3).

Al analizar la variable sexo, no se encontraron diferencias significativas entre la proporción de varones y mujeres que habían dejado de fumar al mes, tercer o sexto meses. Las mujeres mostraban valores de ansiedad en el HADS superiores al grupo de hombres, pero las diferencias no fueron significativas ($p = 0,08$) para este rango, ni tampoco para la depresión ($p = 0,4$), por lo que el sexo no parece condicionar los resultados en el grupo de fumadores estudiados.

TABLA II
Valor medio (\bar{X}) y la desviación estándar (DE) de los siguientes parámetros

	Edad	Fagerström	P/Y	Intentos previos	CO	HADSA	HADSD
\bar{X}	41,0	7,5	39	2,0	31,6	7,4	5,8
DE	7,77	2,04	17,82	1,75	16,34	4,15	3,93

P/Y: paquetes/año; HADSA: grado de ansiedad; HADSD: grado de depresión.

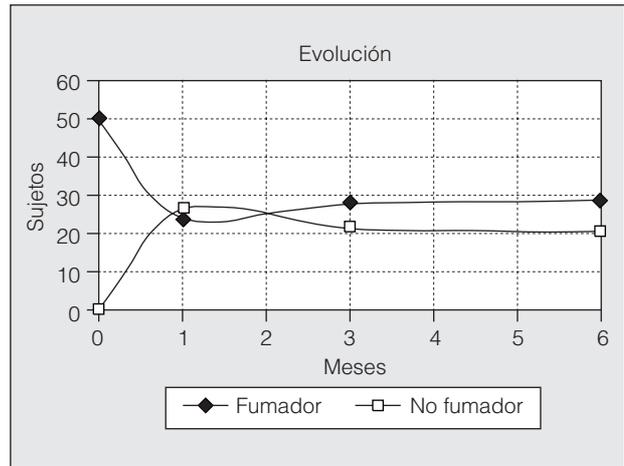


Fig. 1. Evolución del éxito del tratamiento durante los 6 meses de seguimiento.

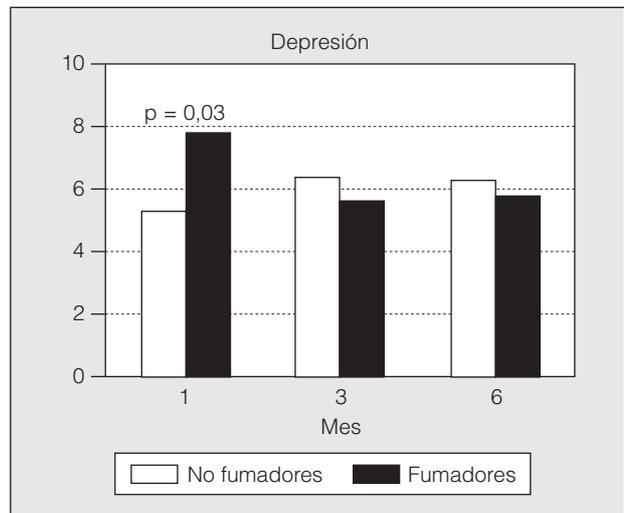
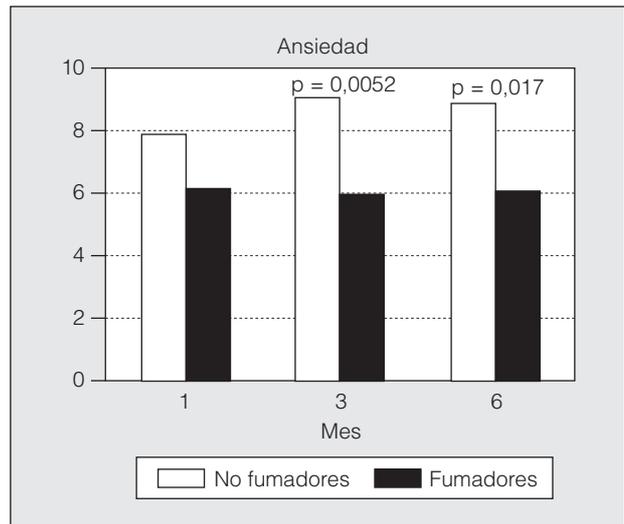


Fig. 2 y 3. Diagrama de barras que evidencian comparativamente en fumadores y no fumadores los valores de ansiedad y depresión a lo largo del estudio.

Discusión

La nicotina actuaría en el sistema nervioso central al unirse de manera específica (agonista selectivo) con receptores nicotínicos, que modularían en condiciones fisiológicas los efectos de un neurotransmisor cerebral: la acetilcolina¹⁴. La activación de estos receptores, localizados en su mayoría en los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas mesoestriadas, sería la responsable de las propiedades de reforzador positivo que ejerce la nicotina, pues se ha identificado que el aumento de la transmisión dopaminérgica mesencefálica (en especial del subsistema mesoaccumbens) es el principal sustrato biológico que mediatiza las propiedades gratificantes de la mayoría de las sustancias adictivas¹⁵. Estas acciones acetilcolinérgicas se han asociado clásicamente con la facilitación de las funciones cognitivas que presenta la nicotina, como la memoria y la ejecución de trabajos complejos de atención¹⁶. Estas funciones serían también moduladas al estimularse los receptores acetilcolínicos de las neuronas noradrenérgicas mesencefálicas, y se aumenta así la liberación de noradrenalina en áreas límbicas y corticales¹⁷.

Una vez iniciado el consumo regular de nicotina, si se suspende su aporte, existiría una hipofunción en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y noradrenérgicos debido a fenómenos de desensibilización de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Este estado hipofuncionante se relaciona estrechamente con la aparición de diferentes síntomas y signos del síndrome de abstinencia nicotínica, como los estados de ánimo disfóricos o depresivos, la irritabilidad, la ansiedad, el insomnio, la fatiga y las dificultades de concentración¹⁸.

Sobre la base de estas consideraciones, la idea de que la conducta adictiva a la nicotina tiene más un sustrato neurobioquímico que psicológico tiene cada vez una mayor importancia.

Debido a la correlación entre tabaquismo y depresión, que implicaría mecanismos neurobioquímicos similares, se considera el tabaquismo una patología susceptible de ser tratada con fármacos antidepresivos. En un primer momento se pensaba que seguramente los pacientes con trastornos de la personalidad del tipo depresivo serían los que mejor responderían a este tipo de tratamiento. Observaciones clínicas posteriores, sin embargo, pusieron de manifiesto que este tipo de pacientes corre el riesgo de desarrollar una depresión mayor entre las 2 y 4 semanas de haber abandonado el consumo de nicotina¹⁹. Los datos de nuestro trabajo confirman esta idea: durante el primer mes de seguimiento, los pacientes con puntuaciones elevadas para la depresión en el test de HADS son justamente los que no dejan de fumar, a pesar de estar en aquel momento en tratamiento con un fármaco antidepresivo. Este hecho ha sido demostrado por Hayford et al²⁰: el bupropión es un fármaco eficaz para el tratamiento del tabaquismo independientemente de si existe o no historia previa de trastornos depresivos. Además, en el mismo trabajo se demuestra que la aparición de síntomas depresivos durante el período inicial de la deshabituación podría justificar por qué estos pacientes vuelven a fumar. A pesar

de que nosotros no apreciamos diferencias significativas en la puntuación de depresión en nuestro grupo de pacientes a partir del primer mes, otros autores²¹ interpretan que el riesgo de desarrollar una depresión mayor en pacientes con historia previa se mantiene alto durante los 6 meses posteriores después de haber dejado de fumar, con lo cual el riesgo de recaída se mantendría durante este tiempo.

Otro dato interesante que se obtiene de nuestro estudio, es que una vez abandonado el tratamiento con bupropión son los pacientes con índice de ansiedad elevado los que se mantienen sin fumar. Hace más de 20 años que se han descrito los síntomas ansiosos debidos al síndrome de abstinencia provocado por la retirada del aporte nicotínico. Este hecho planteó el uso de fármacos ansiolíticos para tratar a los pacientes que querían dejar de fumar. El ansiolítico de mayor uso en el tratamiento del tabaquismo ha sido la buspirona, ya que también posee un efecto agonista serotoninérgico; sin embargo, no existen evidencias científicas de su eficacia a largo plazo²². Estos datos nos hacen suponer que la ansiedad sería un índice predictivo de éxito en dejar de fumar. Nuestra hipótesis (no demostrada) sería que ciertas dosis de ansiedad permitirían al individuo estar en situación de alerta, al contrario del estado depresivo, y este estado de alerta conseguiría que el paciente se mantuviese firme en su decisión de no seguir fumando.

En la actualidad, el bupropión es el único fármaco recomendado para tratar a los pacientes con una fuerte dependencia de nicotina²³; sin embargo, a pesar de ser un fármaco con propiedades antidepresivas contrastadas, a medio plazo son los pacientes con mayor grado de ansiedad los que mejor responden a este tipo de tratamiento.

Otro dato a tener en cuenta es la posología empleada en este trabajo, que se ajusta a lo establecido en los primeros estudios publicados con este fármaco⁸, y si bien el tiempo de administración fue más breve (4 semanas), no consideramos que estas diferencias puedan modificar la influencia detectada de los grados de ansiedad y depresión en los resultados finales; al contrario, evidencian que aun empleando dicho fármaco durante la mitad del tiempo actualmente recomendado, el bupropión consigue una proporción de abstinencia del 58% después de seis meses de seguimiento.

Por último, concluimos nuestro trabajo recomendando “medir” los grados de ansiedad y depresión de nuestros pacientes que acuden a las consultas de tabaquismo, con la finalidad de valorar mejor a aquellos con posibilidades de éxito en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waal Manning HJ, De Hamel FA. Smoking habit and psychometric scores: a community study. *NZ Med J* 1978;88:188-91.
2. Kandel DB, Davies M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:255-62.
3. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, et al. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.

SAMPABLO I, ET AL. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA Y BUPROPIÓN: LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN
COMO ÍNDICES DE EFICACIA TERAPÉUTICA

- Glassman AH, Stetner F, Walsh BT. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988;259:2863-6.
- Humfleet G, Hall S, Renuis V, Sees K, Muñoz R, Triffleman E. The efficacy of nortriptyline as an adjunct to the psychological treatment for smokers with and without depressive histories. In: Harris LS, editor. *Problems of drug dependence 1995: proceedings of 57th Annual Scientific Meeting, the College on Problems of Drug Dependence, Inc. NIDA research monograph 162*. Washington, DC: Government Printing Office, 1996;334 abstract. DHHS publication ADM 96-4116.
- Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989;146:373-6.
- Niaura R, Goldstein MG, Depue J, Keuthen N, Kriesteller J, Abrams D. Fluoxetine symptoms of depression and smoking cessation [abstract]. *Am Behav Med* 1995;17(Suppl):S061.
- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
- Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil J. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994;309:842-6.
- Jarvis MJ, Russell MAH, Salojee Y. expired air carbon monoxide: a simple breath test tobacco smoke intake. *BMJ* 1980;281:484-5.
- Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
- Fagerström KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of Fagerström Tolerance Nicotine Questionnaire. *J Behav Med* 1989;12:159-82.
- Americ SP. Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. In: Piasecki M, Newhouse PA, editors. *Nicotine in psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, 2000; p. 83-107.
- Pointieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-7.
- Mongeau R, Blier P, De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic Systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev* 1997;23:145-95.
- Sershen H, Balla A, Latjha A, Vizi ES. Characterization of nicotine receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 1977;77:121-30.
- Markou A, Kosten TR, Loob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:135-74.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1997;154:263-5.
- Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder D, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;174:173-8.
- Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:1929-32.
- Schneider NG, Olmstead RM, Steinberg C. Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:568-75.
- Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000;117:S169-S75.