

## Actualización en el tratamiento del tabaquismo

I. Sampablo Lauro y J. Angrill Paxeras

Servicio del Aparato Respiratorio. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona. España.

### Introducción

La nicotina es el principal alcaloide del humo del tabaco, así como el principal modulador de los efectos psicofarmacológicos asociados a la conducta del fumador<sup>1</sup>. Esta función deriva de la capacidad que tiene la nicotina de estimular la liberación de dopamina en el núcleo acuminado del sistema mesolímbico<sup>2</sup>, función común a todas las sustancias que poseen propiedades psicoactivas<sup>3</sup>. Los receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas mesoestriadas, al ser estimulados, facilitan la liberación de dopamina en dichas áreas, fenómeno que se relaciona con su capacidad para producir estímulos conductuales y sensaciones de placer<sup>4</sup>.

El aumento de secreción de dopamina en el núcleo acuminado, provocado por la administración repetida de nicotina, está sujeto a un fenómeno de sensibilización<sup>5</sup>, el cual promueve la asociación entre las propiedades placenteras o euforizantes de la nicotina y las circunstancias o estímulos ambientales que predicen la liberación de dopamina<sup>6</sup>, lo que modula el acto reflejo de fumar.

Otro aspecto importante que hay que tener presente es que los fumadores inhalan nicotina en forma de humo de tabaco. El humo, una vez inhalado, se distribuye por el árbol bronquial, desde donde se traslada al sistema nervioso central rápidamente, hasta el punto de que se estima que un bolo de nicotina alcanza el tejido cerebral 10 segundos después de su inhalación. Además, el humo del tabaco es rico en otros compuestos que pueden facilitar la capacidad adictiva de la nicotina. De esta manera, fumar cigarrillos proporciona un sistema casi ideal de suministro respecto a un fármaco adictivo, al aumentar su potencial para producir dependencia. Estos hechos explican por qué el tabaco es una de las adicciones más difíciles de abandonar<sup>7</sup>.

Sin embargo, la prevención de la morbilidad y de la mortalidad relacionadas con el tabaco precisa de intervenciones dirigidas para dejar de fumar, y ésta una de las principales misiones del médico especializado en enfermedades respiratorias. A tales efectos, varias sociedades científicas han publicado normativas donde se resumen los hallazgos y las recomendaciones clínicas principales para facilitar la deshabituación tabáquica<sup>8,9</sup>.

El tratamiento de la dependencia nicotínica, como el de cualquier otra enfermedad crónica, tiene diversas modalidades, y la farmacoterapia constituye un elemento esencial de la estrategia multidisciplinar. Actualmente disponemos de varios fármacos eficaces para dejar de fumar. Salvo que exista una contraindicación, deben administrarse a todo paciente que desee dejar el tabaco, habida cuenta de que la gran mayoría de los sujetos que buscan ayuda médica se encuentra en fase de preparación<sup>10</sup>.

Las directrices elaboradas por el American College of Chest Physicians<sup>9</sup> y el National Institute for Clinical Excellence<sup>11</sup> señalan únicamente 5 fármacos de primera línea en el tratamiento de la deshabituación tabáquica, que son el bupropión, el parche de nicotina, el chicle de nicotina, el inhalador de nicotina y el aerosol nasal de nicotina. Cada uno de ellos ha aumentado de manera significativa la tasa de abstinencia tabáquica en diversos ensayos clínicos y todos han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration y de la Agencia Europea del Medicamento como productos eficaces y aptos para el consumo. Sin embargo, como ya se ha publicado<sup>12</sup>, existen otros tratamientos que, a pesar de no haberse comercializado de manera específica como fármacos para la deshabituación tabáquica, se han utilizado a tal efecto con resultados dispares<sup>13-15</sup>.

### Deshabituación tabáquica no farmacológica

#### *Programas de terapia conductual*

La dependencia nicotínica engloba, además de la dependencia física, una dependencia psicológica o psicocomportamental. Por ello existen varias técnicas psicológicas destinadas a aumentar la eficacia de los tratamientos de deshabituación tabáquica. Dichos tratamientos pueden dividirse en 2 grandes grupos: terapias individuales o terapias de grupo.

En la terapia individual se realiza el seguimiento del paciente durante uno o 2 años. Se establece una relación paciente-terapeuta donde el primero explica todos sus temores asociados al tabaco y sus miedos a las recaídas, se analiza la posible aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia, el modo de superar las situaciones de riesgo, la tolerancia y el seguimiento de un posible tratamiento farmacológico. La estructura de las sesiones y el número e intervalo entre ellas se establecen de manera individual y siempre según las necesidades del paciente.

Correspondencia: Dr. I. Sampablo.  
Servicio del Aparato Respiratorio. Instituto Universitario Dexeus.  
C/ Escoles Pies, 73. 08017 Barcelona. España.  
Correo electrónico: isl01b@saludalia.com

Recibido: 15-9-2003; aceptado para su publicación: 22-10-2003.

Lancaster y Stead<sup>16</sup>, que se plantearon el objetivo de determinar la eficacia del asesoramiento individualizado como tratamiento antitabáquico, identificaron 11 ensayos publicados. En 10 de ellos se comparaba el asesoramiento individualizado con una intervención mínima, en 2 de ellos se comparaban 2 intensidades de asesoramiento y en uno se comparaba el asesoramiento individualizado con la terapia de grupo. Los resultados principales fueron que el asesoramiento individual era más eficaz que el grupo control, con una *odds ratio* (OR) para el abandono del tabaco con éxito de 1,55, aunque no se pudo demostrar que un asesoramiento intensivo fuese más eficaz que el asesoramiento mínimo, y tampoco se encontró ninguna diferencia en el efecto entre la terapia individual y la de grupo.

La terapia de grupo, por su parte, se basa en los compromisos que se establecen entre los componentes de un grupo de individuos que sufren el mismo problema, en ofrecer a las personas la oportunidad de aprender técnicas conductuales para el abandono del hábito tabáquico y en darse apoyo de manera recíproca. Se celebran sesiones donde los fumadores comentan sus experiencias, se presta especial atención a las recaídas y se imparten consejos para prevenirlas. En todas las sesiones se realiza una monitorización de monóxido de carbono espirado. El número de componentes del grupo debe oscilar entre los 5 y los 15 sujetos. Se considera necesaria la presencia de 2 terapeutas, que se mezclan con el grupo, para evitar que el director de éste adopte el papel de líder.

Un metaanálisis<sup>17</sup> ha analizado la eficacia de la terapia de grupo tomando en consideración 13 trabajos en los que se comparaban un programa conductual de grupo y un programa de autoayuda. Sus conclusiones fueron que existía un aumento del número de abandonos mediante la asistencia al programa de terapia de grupo (OR de 2,10) y que dichos programas demostraron ser más eficaces que la no intervención o que las intervenciones con un contacto mínimo (OR de 1,91). En 2 de los ensayos no se pudo demostrar que la terapia de grupo fuese más eficaz que el consejo individualizado, realizados ambos con una intensidad parecida. Un dato interesante ha sido la demostración de que la terapia de grupo genera unos beneficios adicionales cuando se asocia a otras formas de tratamiento, como pueden ser las diferentes formas de administración de nicotina.

## Deshabitación tabáquica farmacológica

### Bupropión

El bupropión es actualmente el único fármaco no nicotínico con eficacia demostrada para dejar de fumar, dato que aparece recogido en varias normativas<sup>8,18</sup>.

Su mecanismo de acción exacto se desconoce. Sin embargo, se ha postulado que la acción de inhibir la absorción neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina sería la responsable de sus efectos terapéuticos. El aumento de las concentraciones de estas monoaminas en las sinapsis neuronales de los núcleos *accumbens* y *ceruleus*<sup>19</sup> produciría una disminución de la necesidad que tiene el fumador de administrarse nicotina, sin sen-

tir los síntomas de la privación tabáquica. Además, sus efectos sobre el hiperflujo de dopamina, noradrenalina e, indirectamente, de serotonina en el sistema nervioso central podría contribuir a la atenuación de otros síntomas asociados con el síndrome de abstinencia<sup>20</sup>.

La eficacia del fármaco se ha demostrado básicamente en los trabajos de los grupos de Hurt y de Jorenby. El primero, publicado por Hurt et al<sup>21</sup> en 1997, es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con grupo placebo. Al analizar la tasa de abandono se observó que, 6 semanas después de finalizar el tratamiento, el 19% de los pacientes tratados con placebo habían dejado de fumar, mientras que en el grupo que recibió 300 mg de bupropión lo dejó un 44,2% ( $p < 0,001$ ). Al analizar la misma muestra un año después, las cifras de abstinencia tabáquica se habían reducido al 12,4% en el grupo placebo y al 23,1% en el grupo tratado con 300 mg de bupropión ( $p < 0,01$ ).

En el segundo trabajo, publicado por Jorenby et al<sup>22</sup> en 1999, también con un diseño multicéntrico, se comparaba la eficacia del bupropión en relación con los parches de nicotina y un grupo placebo. Al analizar los resultados a las 4 semanas se observó que un 33,8% de los pacientes en tratamiento con placebo había dejado de fumar; los demás grupos presentaban una tasa de deshabitación mayor y estadísticamente significativa en comparación con el placebo: del 48% en el grupo parches de nicotina ( $p = 0,05$ ), del 60,2% en el grupo bupropión ( $p < 0,001$ ) y del 66,5% en el grupo parches de nicotina más bupropión ( $p < 0,001$ ). Después de un año de seguimiento el índice de deshabitación entre los grupos de tratamientos "activos" seguía siendo superior y significativo ( $p < 0,001$ ) en comparación con el grupo placebo, si bien los porcentajes descendieron al 5,6% en el grupo placebo, al 9,8% en el grupo parches de nicotina, al 18,4% en el grupo bupropión y al 22,5% en el grupo parches de nicotina más bupropión.

La eficacia del bupropión, considerada por el número de pacientes que dejan de fumar, es variable: desde el 21% comunicado en un trabajo reciente<sup>23</sup> hasta el 58,6% después de un año de seguimiento obtenido en otro estudio<sup>24</sup>, donde los pacientes recibían tratamiento conjunto con bupropión y parches de nicotina.

Al valorar la seguridad del fármaco, Hurt et al<sup>21</sup> describieron la presencia de algún efecto secundario durante el período de deshabitación; la cefalea, rinitis o ansiedad tuvieron la misma prevalencia que en el grupo control, motivo por el que los autores las atribuyeron al hecho de dejar de fumar, no al tratamiento farmacológico. Sí hubo diferencias significativas al valorar la sequedad de boca, que apareció en un 13% de los pacientes tratados con bupropión. Otro efecto secundario descrito es el insomnio, que presentó un 34,6% de los sujetos tratados con 300 mg de bupropión. Este mismo efecto se recogió en el trabajo de Jorenby et al<sup>22</sup>, donde tuvo una prevalencia del 42,4% en el grupo bupropión y del 47,5% en grupo bupropión más parches de nicotina. Otros efectos secundarios raros son los comunicados por Tipathi y Greenverger<sup>25</sup>, quienes describen un cuadro similar a la enfermedad del suero, con disnea, angioedema y petequias. Por último, Patten et al<sup>26</sup> descri-

ben la aparición de 5 casos de depresión mayor en los pacientes incluidos en los 2 ensayos clínicos anteriormente mencionados. Se trata de pacientes con historia previa de depresión y la frecuencia de este efecto secundario se situaría entre el 0,25 y el 2,7%.

A la hora de analizar durante cuánto tiempo debe administrarse el tratamiento con bupropión, la mayoría de los trabajos administran el fármaco durante un período no superior a 8 semanas. Sin embargo, algunos autores proponen utilizarlo durante más tiempo (45 semanas), con lo que obtienen un mayor control sobre el *craving*<sup>27</sup>.

Otro factor interesante que se recoge en la bibliografía es el hecho de que no todo fumador consigue abandonar el hábito tabáquico al iniciar un tratamiento con bupropión. Por este motivo se han desarrollado varios modelos predictivos que intentan identificar cuál es el fumador ideal para someterse a este tipo de tratamiento. Dale et al<sup>28</sup> realizaron un estudio multicéntrico en el que incluyeron a más de 600 pacientes tratados durante 7 semanas con bupropión. Para identificar los factores de predicción utilizaron las técnicas estadísticas de regresión logística. El análisis unifactorial identificó los siguientes factores predictivos: la dosis de bupropión utilizada, la edad avanzada, el menor número de cigarrillos fumados al día, el menor grado de dependencia a la nicotina (valorada según el test de Fagerström), el máximo tiempo de abstinencia tabáquica en un intento previo, siendo éste o menor de 24 h o mayor de 4 semanas, ausencia de otros fumadores en el domicilio y el mayor número de intentos previos. Posteriormente, al realizar el análisis multivariante utilizando como candidatas únicamente aquellas variables con un valor de p inferior a 0,01, los autores concluían su trabajo afirmando que el bupropión era un tratamiento eficaz para dejar de fumar, independientemente de la dosis utilizada, y que las variables "menor tasa de tabaquismo", "sexo masculino" y "períodos breves (menos de 24 h) o largos (más de 4 semanas) de abstinencia en intentos previos para dejar de fumar" eran las que podían predecir los mejores resultados. En el mismo trabajo los autores también explican que no fumar absolutamente nada durante las 2 primeras semanas de tratamiento con bupropión sería el factor predictivo más importante para considerar que estos pacientes seguirán abstinentes a largo plazo. Otros autores<sup>29</sup> describen que los pacientes con un mayor índice de ansiedad en su personalidad responden mejor al tratamiento con bupropión y que esta respuesta se mantiene a los 3 y a los 6 meses de haber iniciado la terapia con dicho fármaco. Por el contrario, la depresión se comporta como un índice predictivo de fracaso al iniciar el tratamiento.

#### *Terapia sustitutiva de nicotina (TSN)*

La nicotina es una sustancia psicoactiva con una capacidad de adicción muy potente y comparable a las anfetaminas, la cocaína o los narcóticos<sup>30</sup>. Sus efectos en el sistema nervioso central dependen tanto de sus concentraciones en sangre como de la ocupación de los receptores cerebrales de nicotina<sup>31</sup>, de tal modo que ante la falta de nicotina un fumador no sólo experimenta la

pérdida de sus efectos euforizantes, sino que también desarrolla el síndrome de abstinencia, caracterizado por la presencia de una variada serie de síntomas como disforia, insomnio, irritabilidad, ansiedad, dificultad de concentración, disminución de la frecuencia cardíaca o incremento del apetito y del peso<sup>32</sup>.

Se entiende por TSN la administración de nicotina por una vía diferente de la del consumo inhalado de cigarrillos y en una cantidad suficiente para disminuir los síntomas asociados al síndrome de abstinencia, pero insuficiente para crear dependencia. Con cualquiera de las vías de administración de nicotina se consigue controlar el síndrome de abstinencia, siempre que se obtengan valores de nicotina en plasma superiores a 5 ng/ml. Además, ninguno de los sistemas de TSN es capaz de generar picos de nicotina en sangre tan altos ni tan rápidos como los obtenidos con el consumo inhalado de cigarrillos, y es poco frecuente que se cree una conducta de dependencia a las diferentes formas terapéuticas de administrar nicotina.

El tratamiento con sustitutos de la nicotina está indicado en todos aquellos pacientes fumadores que muestren motivación para dejar de fumar y tengan un consumo superior a 10 cigarrillos diarios<sup>33</sup>. Se trata de un tratamiento seguro incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>34-37</sup>, a pesar de los efectos cronotropos de la nicotina. Joseph et al<sup>34</sup> incluyeron en un estudio a 584 pacientes fumadores con enfermedad cardiovascular y los dividieron en 2 grupos de tratamiento: el primero recibió TSN durante 14 semanas y al segundo se le administró placebo durante el mismo período de tiempo. Los autores no encontraron diferencias significativas en relación con parámetros de mortalidad, infarto de miocardio o ingresos hospitalarios entre ambos grupos.

Son todavía escasos los estudios sobre la TSN realizados en mujeres embarazadas. Sin embargo, los trabajos publicados que utilizan parches de nicotina y chicles no han descrito un incremento de los efectos adversos fetales en relación con los producidos por los cigarrillos fumados, por lo que no contraindican esta terapia en mujeres embarazadas. Lo que sí está claro es que las pacientes que se consideren candidatas a la TSN sería preferible que la iniciaran antes de la cuarta o quinta semana del embarazo, momento en el aparecen los receptores nicotínicos en diversas regiones del cerebro fetal<sup>38,39</sup>.

El uso combinado de diversas formas de administración de la TSN se plantea como alternativa eficaz para los pacientes fumadores que no están dispuestos a dejar de fumar pero sí quieren reducir el número de cigarrillos consumidos al día, o en fumadores que han fracasado en múltiples intentos previos a fin de evitar con esta terapia combinada la aparición de los síntomas de abstinencia. Con ello no sólo podría reducirse el consumo diario sino que además, debido al éxito inicial obtenido, podría aumentar la motivación del fumador hacia un cese definitivo de su hábito<sup>40</sup>.

Recientemente se viene considerando una nueva modalidad terapéutica: la TSN en dosis altas. La dosis habitualmente administrada con la TSN suele conseguir unas concentraciones plasmáticas de nicotina que oscilan entre el 35 y el 60% de las que se obtienen mediante

la inhalación del humo del tabaco. Este hecho se ha utilizado como argumento para justificar el uso de dosis superiores a las convencionales, con la finalidad de conseguir que aumente el porcentaje de éxitos. Dale et al<sup>41</sup> demostraron que una TSN que aporte dosis altas de nicotina, hasta un 90-100% de los valores habituales obtenidos con la inhalación del humo del tabaco, podría ser eficaz en fumadores con un alto grado de dependencia. Su uso quedaría restringido a los fumadores con alta dependencia a la nicotina y con múltiples fracasos terapéuticos, y siempre bajo la supervisión de centros especializados en el tratamiento del tabaquismo.

Disponemos en el mercado de varios preparados farmacéuticos para la administración de nicotina: chicles, comprimidos, parches transdérmicos, nebulizador nasal e inhalador bucal. De las múltiples formas de administración, ninguna de ellas ha demostrado ser más efectiva en el tratamiento de deshabituación tabáquica. Así pues, todas ellas son igualmente efectivas, tanto si se utilizan solas como en diferentes combinaciones terapéuticas<sup>42-45</sup>.

Como aspectos diferenciales habría que destacar que los preparados de liberación lenta de nicotina (el parche) garantizan unas concentraciones constantes de nicotina en sangre, por lo que resultan útiles en el control de los síntomas. Los preparados de liberación rápida proporcionan unas concentraciones pico muy elevadas y podrían ser útiles como medicación de rescate cuando los pacientes presenten *craving* o síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia<sup>46</sup>.

**Chicles.** El chicle de nicotina se administra en formulaciones de 2 y 4 mg. Se compone de nicotina unida a una resina de intercambio iónico que se libera paulatinamente con la masticación. Por ello la absorción oral viene condicionada por la técnica de masticación; ésta debe realizarse lentamente hasta percibir un fuerte sabor, que indica la liberación de nicotina. En ese momento habría que dejar de masticar y mantener el chicle debajo de la lengua o en un lateral de la boca hasta que desaparezca el sabor, para reanudar posteriormente la masticación. Con una correcta técnica se consiguen concentraciones plasmáticas de 5-10 ng/ml a los 30 min<sup>47,48</sup>. Es importante saber que las bebidas ácidas y el café pueden dificultar la absorción de nicotina si se consumen conjuntamente.

Los efectos adversos descritos más frecuentes son las molestias tanto gástricas como orofaríngeas y el dolor en la articulación temporomandibular.

La dosis administrada dependerá del grado de dependencia a la nicotina por parte del paciente; así, se administrarán dosis de 2 mg en los fumadores con baja dependencia y de 4 mg en los de dependencia moderada-alta<sup>49</sup>. El período de tratamiento indicado sería entre los 3 y los 6 meses. No se han evidenciado diferencias en los porcentajes de abstinencia con el uso de chicles administrados a demanda o en dosis fijas, a pesar de lo cual las pautas de tratamiento más habituales lo aplican de forma regular (1 chicle cada hora) con un mínimo de 10 piezas al día durante las primeras semanas, para disminuir su número de manera progresiva en las semanas posteriores. Hughes y Hatsukami<sup>50</sup> postulan la reduc-

ción progresiva de las dosis de nicotina administrada en chicles sólo a partir del tercer mes de tratamiento, ya que la suspensión brusca podría desencadenar la aparición del síndrome de abstinencia. Utilizando el chicle de nicotina de manera conjunta con un programa de apoyo conductual se doblan las tasas de abstinencia en relación con el tratamiento con placebo o con la terapia psicológica sin apoyo farmacológico. Dicha afirmación tiene una validez de evidencia A, como ha demostrado un amplio metaanálisis que engloba más de 50 estudios, todos ellos aleatorizados y doble ciego<sup>49</sup>.

Dos factores parecen ser fundamentales en el éxito del tratamiento con chicles de nicotina: el grado de dependencia y el ámbito donde se realiza dicho tratamiento. En pacientes con dependencia baja o moderada a la nicotina no existirían diferencias a la hora de usar chicles de 2 o 4 mg; sin embargo, el índice de abandono tabáquico aumentaría de manera significativa al administrar chicles de 4 mg en pacientes con dependencia alta, según demuestran 3 estudios previos<sup>51-53</sup>. Otro factor que influye en el éxito de los chicles de nicotina parece ser el ámbito donde se administra dicho tratamiento, de modo que los índices de abandono son más elevados cuando el paciente es tratado en una consulta especializada de tabaquismo que cuando acude a una consulta de atención primaria; probablemente esto esté condicionado por la necesidad de una educación especializada en su uso<sup>54</sup>.

**Comprimidos de nicotina para chupar.** Los comprimidos de nicotina se han incorporado recientemente en nuestro país para el tratamiento antitabáquico y consisten en tabletas de 1 mg de nicotina que deben de ser chupadas. La dosis de 1 mg equivale a la del chicle de nicotina de 2 mg; por lo tanto, se recomienda su uso en fumadores con dependencia de leve a moderada. Su posología y pauta de tratamiento son idénticas a la del chicle de nicotina<sup>55</sup>. Debe insistirse a los pacientes en que en ningún caso deben masticar los comprimidos, sino que han de dejar que se vayan disolviendo en la boca, pues la nicotina debe absorberse a través de la mucosa oral y hay que evitar su absorción por la vía digestiva.

Su administración provoca mínimos y leves efectos secundarios, fundamentalmente en forma de irritación de garganta, aumento de la salivación y trastornos digestivos.

Los comprimidos de nicotina han demostrado ser efectivos en un ensayo aleatorizado y doble ciego que incluyó a 1.818 fumadores, en el que se obtuvo un porcentaje de deshabituación tabáquica del 15%, frente al 6% alcanzado en el grupo placebo<sup>56</sup>.

**Parches transdérmicos.** El parche transdérmico de nicotina está formado por 3 capas claramente diferenciadas: una inferior, que se adhiere a la piel; una intermedia, que contiene la nicotina, y otra superior, protectora. El tamaño del parche condiciona la cantidad de nicotina administrada. Así, los parches con áreas de 30, 20 y 10 cm<sup>2</sup> contienen, respectivamente, 21, 14 y 7 mg de nicotina, con una liberación de 24 h; si los parches sólo liberan sustancia activa durante 16 h, entonces contienen, respectivamente, 15, 10 y 5 mg de nicotina<sup>57</sup>. Con esta

forma de administración se obtienen concentraciones máximas en sangre después de 5-10 h de llevar el parche pegado a la piel, con concentraciones plasmáticas de nicotina que suelen ser la mitad de las alcanzadas mediante la inhalación del humo del tabaco, siempre que consideremos fumadores de menos de un paquete al día. Estos bajos valores de nicotemia podrían explicar por qué con este tipo de terapia no es infrecuente observar la aparición de síntomas de abstinencia.

La correcta forma de administración requerirá la colocación sobre una zona de piel limpia, seca y sin vello, con el cambio del parche a las 24 h<sup>58</sup>. El efecto secundario más frecuente es un eritema leve y prurito en la zona de aplicación, por lo que ésta debería alternarse.

Otros efectos secundarios son debidos al aporte de nicotina durante la noche mediante parches de 24 h, que pueden provocar insomnio. Sin embargo, este tipo de parche presenta como efecto positivo que mantiene unos valores de nicotemia matutinos elevados, por lo que contribuye a controlar los síntomas del síndrome de abstinencia a primera hora de la mañana, los cuales suelen observarse al utilizar los parches de 16 h.

Su facilidad de uso y la mínima aparición de efectos secundarios lo convierten en una terapia de primera elección. Se indica su uso en los fumadores con dependencia de leve a moderada, mientras que en fumadores con gran dependencia su empleo como terapia única no incrementa el porcentaje de éxitos<sup>59</sup>. La combinación de un tratamiento con parches y otras formas de administración a demanda incrementaría el porcentaje de éxitos en los pacientes incapaces de dejar de fumar con una única forma de TSN<sup>60</sup>.

Se recomienda que la duración del tratamiento no sea inferior a 6-8 semanas ni superior a 12 semanas<sup>57</sup>. Su prolongación no incrementaría los porcentajes de éxito (evidencia A). La suspensión del tratamiento podría realizarse tanto de forma brusca como paulatina, sin que se haya objetivado que una supere a la otra (evidencia A)<sup>61,62</sup>. Se han demostrado igual de eficaces las pautas de tratamiento con parches de 24 o 16 h, aunque en los pacientes con *craving* matutino se considera preferible la formulación de 24 h, mientras que en los pacientes con insomnio o pesadillas se aconseja la formulación de 16 h<sup>63</sup>. En cuanto a la posología, se aconseja administrar una dosis máxima durante un período inicial de 4 y 6 semanas, para disminuir posteriormente las dosis durante las semanas siguientes. La pauta recomendada es: dosis de 21 mg/24 h durante 4 semanas, para continuar con 14 mg/24 h durante 2-4 semanas y 7 mg/24 h otras 2-4 semanas más.

Este tipo de TSN dobla los porcentajes de éxito respecto a los tratamientos con placebo, como ha demostrado un reciente metaanálisis de 33 ensayos clínicos, que obtuvo una OR media de abstinencia de 1,76<sup>49</sup>. Richmond et al<sup>64</sup> controlaron la evolución de 305 pacientes fumadores que recibieron tratamiento con parches de nicotina durante 10 semanas. En el estudio incluyeron a un grupo control tratado con placebo durante el mismo período de tiempo. Después de 3 años de seguimiento el grupo tratado con TSN presentaba un índice de deshabituación del 13,8%, frente al 5,2% del grupo

placebo. Daughton et al<sup>65</sup> demostraron en un estudio multicéntrico la mayor eficacia de los parches de 21 mg en relación con las demás dosis de administración, eficacia que además se mantenía a corto (6 meses) y a largo plazo. En dicho estudio, después de 4-5 años de seguimiento la abstinencia tabáquica era del 20,2% en el grupo tratado con parches de 21 mg, del 10,4% en los tratados con 14 mg, del 12,8% para los que recibieron parches de 7 mg y del 7,4% para el grupo placebo.

Un reciente metaanálisis<sup>49</sup> ha analizado 6 ensayos clínicos que comparaban la administración del tratamiento con parches en dosis altas con parches en dosis estándar. En 3 de ellos se utilizaron parches de 24 h y se compararon dosis altas (42/44 mg) con las dosis estándar de 21/22 mg<sup>66-68</sup>, mientras que en los otros 3 estudios se utilizaron parches de 16 h y se compararon dosis altas de 25 mg con la dosis estándar de 15 mg<sup>69-71</sup>. Al evaluar conjuntamente los resultados de estos 6 estudios se observó un pequeño beneficio en el grupo de pacientes tratados con parches en altas dosis, con una (OR) de 1,21 (intervalo de confianza del [IC] 95%, 1,03-1,42). El uso de parches en dosis superiores a las estándar se puede considerar en fumadores de más de 30 cigarrillos al día y en fumadores que presenten la necesidad imperiosa de fumar (*craving*) u otros síntomas de abstinencia cuando son tratados con parches de nicotina a dosis estándar.

*Nebulizador nasal de nicotina.* Este dispositivo libera una solución acuosa de nicotina a una concentración de 10 mg/ml en la mucosa nasal. Cada rociada (0,05 ml) libera 0,5 mg de nicotina, y se considera una dosis la administración de una rociada en cada fosa nasal (1 mg). A diferencia de las 3 formas de administración anteriormente citadas, se consiguen incrementos rápidos de nicotina en plasma, con un pico máximo a los 5-10 min de su administración<sup>72</sup>. La aparición de efectos secundarios en forma de irritación nasal, picor, estornudos y lagrimeo es frecuente durante los primeros días, pero suelen desaparecer tras las primeras semanas de tratamiento. Su uso está contraindicado en pacientes con enfermedades crónicas nasales o con hiperreactividad bronquial grave<sup>73</sup>.

Stapleton et al<sup>74</sup> evaluaron a 227 fumadores, 116 de los cuales recibieron tratamiento con inhalador nasal de nicotina, y 111, tratamiento con placebo. El porcentaje de abstinencia al año fue del 28,4% en los tratados con nebulizador nasal y del 12,6% en los tratados con placebo. Tras 3 años y medio de seguimiento únicamente el 15,4% de los pacientes tratados con nebulizador nasal y el 6,1% de los que recibieron placebo se mantenían abstinentes. Jiménez-Ruiz et al<sup>75</sup>, en un estudio multicéntrico abierto con 57 sujetos fumadores, evaluaron la eficacia del apoyo psicológico más nebulizador nasal de nicotina en una dosis de 1-2 mg/h durante 3 meses. Al tercer mes de seguimiento el 39% permanecía abstinentes y al sexto mes no fumaba el 35%.

El metaanálisis de varios estudios que han utilizado el nebulizador nasal de nicotina muestra una OR media de abstinencia de 2,27 (IC del 95%, 1,61-3,20)<sup>49</sup>. Con este sistema se logran unos porcentajes de abstinencia al año similares a los de otros sistemas de administra-

ción de nicotina como los chicles (18%), parches de nicotina (14%), inhalador bucal (17%) o comprimidos sublinguales (20%)<sup>49</sup>.

Se recomienda su administración a demanda, sin sobrepasar la dosis de 5 mg/h (10 instilaciones) o un total de 40 mg al día (80 instilaciones), durante 6-8 semanas, para disminuir paulatinamente las dosis hasta completar el tratamiento entre 3-6 meses.

*Inhalador de nicotina.* El inhalador de nicotina, todavía no disponible en nuestro país, está constituido por un cilindro de plástico con una boquilla y una cápsula porosa con 10 mg de nicotina y 1 mg de mentol. Con cada inhalación se liberan aproximadamente 16 µg de nicotina que se absorben a través de la mucosa oral, y se necesitan 80 inhalaciones profundas en 20 min para conseguir concentraciones de nicotina en sangre similares a las proporcionadas por un cigarrillo. Con este sistema se alcanzan unos valores de nicotemia de alrededor del 33% del habitual en fumadores de un paquete al día. Sus efectos secundarios más frecuentes son la irritación de la mucosa orofaríngea y la tos, y no se recomienda su uso en fumadores con hiperreactividad bronquial.

Rose y Levin<sup>76</sup> describieron en 1991 que la dependencia al tabaco está condicionada por la estimulación de los receptores sensoriales localizados en la faringe y la laringe. Este tipo de TSN presentaría 2 clases de beneficios: en primer lugar, al estimular directamente los receptores sensoriales de la faringe disminuiría la sintomatología del síndrome de abstinencia y, en segundo lugar, modificaría la dependencia conductual al tabaco.

Se recomiendan dosis de al menos 6 cápsulas al día, que deben mantenerse durante 3 a 6 semanas, para continuar con posterioridad con tratamiento a demanda durante 6-12 semanas y disminución progresiva durante los siguientes 3 meses<sup>72</sup>. Los estudios doble ciego y controlados con placebo demuestran una abstinencia continua del 29% frente al 14% en el grupo placebo a las 3 semanas, y del 24 y el 10%, respectivamente, a los 3 meses<sup>77,78</sup>.

#### Otros tratamientos

A pesar de que el arsenal terapéutico para el tratamiento del tabaquismo no es excesivo, siguen apareciendo en la bibliografía trabajos que intentan encontrar fármacos con una acción antitabaco, desde la vacuna hasta los prometedores inhibidores de la enzima hepática citocromo P-450 2A6 (CYP2A6), estimulantes del sistema nervioso central y de los receptores nicotínicos. A continuación comentaremos sus características:

*Vacuna antinicotínica.* En el marco de la drogodependencia, el uso de una vacuna con fines terapéuticos intenta estimular la producción de anticuerpos específicos que fijen la droga en cuestión y alteren su farmacocinética, con el objetivo principal de reducir su cantidad o flujo de distribución en el cerebro.

La rapidez con la que la nicotina llega al cerebro y su concentración son determinantes en la iniciación y mantenimiento del hábito de fumar<sup>7</sup>. Actualmente sabemos

que las dosis altas de nicotina producen estímulos de recompensa mucho mayores que las dosis bajas, y que una llegada rápida al cerebro recompensa mucho más que una llegada lenta (p. ej., un cigarrillo produce una respuesta de recompensa mucho más importante que un parche de nicotina). La vacuna antinicotina provocaría la producción de anticuerpos específicos para la nicotina, que fijarían ésta con una elevada afinidad y la secuestrarían en el plasma sanguíneo. Los anticuerpos, que presentan un elevado peso molecular, son incapaces de cruzar la barrera hematoencefálica, de manera que la nicotina fijada al anticuerpo queda así excluida del cerebro. De esta forma la vacunación es potencialmente capaz de alterar la cantidad de nicotina que llega al sistema nervioso central.

Pentel et al<sup>79</sup> han descrito una vacuna compuesta por nicotina agregada a una proteína transportadora exógena mediante un enlace corto. Estos autores demuestran que un ciclo de 2-4 inyecciones de vacuna en ratas produce a las 4-8 semanas títulos altos de anticuerpos altamente específicos para la nicotina. Posteriormente los mismos autores inyectan nicotina a las ratas vacunadas y demuestran que se reduce la distribución de la nicotina en el cerebro en un 60%.

De Villiers et al<sup>80</sup> demuestran que la vacunación en ratas reduce la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*; éste es el efecto bioquímico clave que modula la dependencia a la nicotina. Además, dichos autores demuestran también que la inmunización pasiva de ratas (mediante la perfusión de anticuerpos específicos antinicotina) reduciría el efecto hipertenso y la actividad locomotora producida por una única dosis de nicotina. Estos hallazgos demuestran el principio de que los anticuerpos específicos para la nicotina pueden reducir algunos de los efectos producidos por ésta y permiten postular el papel de la vacuna en la prevención de las recaídas. Los fumadores que dejan de fumar y sufren el síndrome de abstinencia recaen porque lo único que alivia sus molestias es volver a fumar. Así pues, si la vacuna fuese capaz de hacer desaparecer la sensación de alivio que produce volver a fumar, los fumadores tendrían menos posibilidades de seguir fumando. En la misma línea Lindblom et al<sup>81</sup> demuestran que las ratas entrenadas para administrarse nicotina, después de ser perfundidas con títulos elevados de anticuerpos antinicotina, no reincidían en la conducta de autoadministración de nicotina cuando volvían a quedar expuestas a ésta. Estos datos indican que la inmunización activa contra la nicotina puede abolir de manera eficaz la acción de refuerzo que ejerce la nicotina en el cerebro, que constituye un efecto crítico del proceso de recaída en la dependencia nicotínica.

Aunque estos resultados parecen prometedores, no queda plenamente esclarecida su importancia como tratamiento para modular la conducta de fumar en humanos. Los modelos de dependencia a la nicotina en ratas difieren claramente del hábito de fumar cigarrillos en humanos, incluidas la vía de administración de la droga (intravenosa o intraperitoneal en ratas e inhalada en humanos) y la dosis de nicotina (las dosis requeridas son generalmente más altas en ratas, debido a su metabolis-

mo acelerado de la nicotina), así como las conductas acompañantes al hábito de fumar, como pueden ser el reflejo condicionado y el contexto social. Puede resultar útil el estudio de una variedad más amplia de modelos animales pero, en definitiva, son necesarios estudios clínicos realizados en humanos para determinar si la vacuna puede ser útil en éstos. Una cuestión clave respecto a la utilización de la vacuna en humanos es si los fumadores intentarán compensar los efectos reducidos de la nicotina aumentando su hábito de fumar, ya que la eficacia de la vacuna depende tanto de la concentración de anticuerpos séricos específicos para la nicotina como de la dosis de ésta administrada, por lo que serán necesarios estudios clínicos para evaluar el alcance que tiene la compensación y si ésta puede comprometer la eficacia de la vacuna.

*Nuevos tratamientos basados en la inhibición de la enzima hepática citocromo P-450 2A6.* Las concentraciones que alcanza la nicotina tanto en la sangre como en el cerebro dependen del balance entre la dosis de cigarrillos fumada y su metabolismo. El 80% de la nicotina se metaboliza en una sustancia inactiva, la cotinina, a través de una C-oxidación, y la CYP2A6 es la responsable del 90% de este proceso<sup>82</sup>. Las variaciones en la actividad de esta enzima condicionan el metabolismo rápido o lento de la nicotina e influyen en diferentes aspectos que condicionan la conducta tabáquica, como pueden ser la capacidad de iniciar el hábito y volverse dependiente al tabaco, así como el mantenimiento de unos mayores o menores niveles de consumo de tabaco<sup>83</sup>.

Los fumadores que metabolizan lentamente la nicotina mantienen unas concentraciones más elevadas de nicotina en sangre y presentarían la aparición de un número mayor de efectos secundarios durante el consumo inicial de nicotina; es decir, cuando se inician en el hábito, y una vez que son dependientes, precisarían de menor dosis de tabaco fumado para mantener las mismas concentraciones de nicotina en sangre.

Trabajos recientes demuestran que sujetos con alelos inactivos de la CYP2A6 compensan la disminución del metabolismo de la nicotina reduciendo el número de cigarrillos fumados por día<sup>84,85</sup>, se inician en la conducta tabáquica más tardíamente (3 años después), fuman menos años y tienen mayor capacidad para dejar de fumar (1,75 veces)<sup>86</sup>.

Del mismo modo que determinados polimorfismos del gen *CYP2A6* disminuyen su capacidad de metabolización de la nicotina, la administración de fármacos inhibidores de la CYP2A6 podría plantearse como opción terapéutica que modulara la actividad de esta enzima y utilizarse en el tratamiento de la adicción tabáquica, solos o combinados con TSN.

El uso de inhibidores de la CYP2A6 permitiría la administración conjunta de nicotina por la vía oral, al disminuir el efecto del primer paso hepático (70%) y facilitar la tolerancia gastrointestinal. En la actualidad, cuando administramos nicotina por vía oral, únicamente un 20-40% de la dosis ingerida llega al torrente sanguíneo; el resto es metabolizado en el hígado a través de la CYP2A6. Esto significa que, para conseguir los valores

de nicotemia necesarios para poder tratar los síntomas de abstinencia, la dosis de nicotina oral que hoy día debe administrarse no es tolerable, pues provoca graves alteraciones gastrointestinales (náuseas y diarrea) que contraindican su uso. La administración conjunta de inhibidores de la CYP2A6 reduciría el metabolismo hepático de la nicotina e incrementaría su biodisponibilidad, con lo que disminuiría la dosis oral necesaria para alcanzar unos valores terapéuticos sin provocar efectos secundarios.

Sellers et al<sup>87</sup> evaluaron el efecto de un tratamiento combinado con 4 mg de nicotina oral más 3,5, 10 y 30 mg de metoxaleno (inhibidor de la CYP2A6) o placebo en 17 fumadores sanos. Los sujetos tratados con placebo y nicotina alcanzaron unos valores de nicotemia de 4 ng/ml, en tanto que los pacientes tratados con 10 o 30 mg de metoxaleno y nicotina alcanzaron unas concentraciones sanguíneas de nicotina superiores a 9 ng/ml. Posteriormente se sometió a estos grupos de pacientes a un estudio clínico aleatorizado, cruzado y doble ciego donde había 4 posibles tratamientos: 30 mg de metoxaleno o placebo más 4 mg de nicotina oral o placebo. Los datos obtenidos demostraron que los valores de monóxido de carbono exhalado disminuyeron un 47% (4,6 frente a 8,7 ppm) en el grupo de fumadores tratados con 30 mg de metoxaleno y nicotina, en comparación con los pacientes tratados con placebo más placebo. También se apreció un descenso del 24% de cigarrillos fumados en el grupo con tratamiento "activo" en comparación con el grupo placebo. Los datos de este estudio, a pesar de contar con pocos pacientes, ponen de manifiesto cómo los inhibidores de la CYP2A6 son capaces de disminuir el metabolismo hepático de la nicotina administrada de forma oral, además de describir cómo la terapia combinada (nicotina oral más inhibidores de la CYP2A6) puede contribuir a reducir el consumo de tabaco.

Las TSN siguen siendo, en la actualidad, un tratamiento de primera línea en la deshabituación tabáquica. Sin embargo, su eficacia es limitada porque cualquier forma de administración terapéutica de nicotina sólo es capaz de proporcionar valores de nicotemia un 50% inferiores a los conseguidos mediante el hábito de fumar cigarrillos. Además, las variaciones interindividuales del metabolismo de la nicotina hacen difícil predecir cuál será el efecto de una determinada dosis de TSN. Un tratamiento farmacológico que inhiba el metabolismo de la nicotina, al utilizarse conjuntamente con la TSN, debería mejorar la eficacia de esta presentación terapéutica incrementando los valores de nicotemia para una misma dosis, prolongando la duración de la acción de la TSN y disminuyendo las variaciones interindividuales en el metabolismo de la nicotina.

Los trabajos de investigación futuros deberán ir encaminados a conocer las variantes genéticas del *CYP2A6* y sus consecuencias clínicas, a fin de proporcionar nuevas vías para la prevención y el tratamiento del tabaquismo<sup>84,85</sup>.

*Estimulantes del sistema nervioso central.* Si bien los estimulantes del sistema nervioso central como el metilfenidato, la efedrina o la cafeína se habían considerado útiles en el tratamiento del tabaquismo, la experiencia

clínica posterior no recomienda su uso en el tratamiento de la deshabituación tabáquica<sup>88</sup>.

La administración de fármacos que actúen como agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos podría ser una opción terapéutica en el tratamiento de la abstinencia tabáquica. Dentro de la familia de los fármacos agonistas de los receptores nicotínicos se ha evaluado la acción de un agonista  $\alpha_2$  postsináptico como la clonidina. Los resultados de varios metaanálisis no son concluyentes; sin embargo, algunos ensayos clínicos, después de 5 meses de seguimiento, describen porcentajes de abstinencia que son el doble de los obtenidos con placebo. Actualmente se postula que la clonidina podría ser eficaz, siempre administrada bajo supervisión médica y sólo como fármaco de segunda línea<sup>89-91</sup>.

Los fármacos bloqueadores de los receptores nicotínicos, como la mecamilamina y la naltrexona, no han demostrado ser tratamientos eficaces en la deshabituación tabáquica<sup>92,93</sup>.

*Antidepresivos tricíclicos.* Dentro del grupo de los antidepresivos tricíclicos, la nortriptilina administrada en dosis de 25 mg/8 h y la doxepina en dosis de 50 mg/8 h han conseguido tasas de abandono tabáquico que son el doble de las obtenidas con placebo<sup>94-97</sup>. Sin embargo, su uso queda restringido al grupo de fumadores incapaces de dejar de fumar con los fármacos de primera línea o en los pacientes con contraindicación para el uso de TSN o bupropión.

*Inhibidores de la monoaminoxidasa.* La administración de estos fármacos en el tratamiento de la deshabituación tabáquica se fundamenta en que los pacientes fumadores presentan unos títulos de monoaminoxidasa inferiores a las personas no fumadoras<sup>98</sup>. En algunos ensayos clínicos se describen porcentajes de abstinencia tabáquica, en pacientes tratados con selegilina o moclobemida, similares a los obtenidos con la TSN, y siempre después de un año de seguimiento<sup>99,100</sup>.

*Inhibidores de la recaptación de serotonina.* La administración de fluoxetina ha demostrado su eficacia en fumadores depresivos (evidencia B). Comparada con placebo, la fluoxetina aumenta los porcentajes de abstinencia tabáquica, del mes a los 3 meses, en fumadores con depresión menor, pero no en fumadores sin depresión<sup>101</sup>.

*Ansiolíticos.* No se ha demostrado la eficacia de los ansiolíticos benzodiazepínicos (diazepam, alprazolam) como tratamientos de deshabituación tabáquica y su uso mantenido puede provocar la aparición de dependencia física y psíquica, por lo que su uso está contraindicado<sup>98</sup>.

Los ansiolíticos no benzodiazepínicos como la buspirona presentan resultados contradictorios y hasta el momento la administración de este tipo de fármacos debería quedar relegada como alternativa de segunda línea<sup>102</sup>.

*Estimulantes de la vía respiratoria superior.* Basándose en los trabajos de Rose y Levine<sup>76</sup>, donde se demuestra que la estimulación de los receptores sensoriales de la faringe y la laringe podría contribuir a la

adicción al tabaco, se han ensayado preparados inhalados de ácido ascórbico, ácido cítrico o de extractos de pimienta negra, sin que dispongamos hasta el momento de resultados que justifiquen su uso<sup>103</sup>.

*Efecto antabús.* La combinación del humo del tabaco con acetato de plata provoca una sensación desagradable en el fumador que podría ayudar en el tratamiento de deshabituación al tabaco, aunque los estudios realizados no han demostrado que aumente las tasas de abstinencia<sup>104</sup>.

*Estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia.* El sistema dopaminérgico mesolímbico desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la conducta tabáquica. La estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia del lóbulo frontal ha demostrado ser efectiva en la modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesoestriado en animales y humanos. Eichhammer et al<sup>105</sup> evaluaron la utilidad de esta técnica en el tratamiento de deshabituación tabáquica en 14 fumadores. La estimulación por alta frecuencia de la córteza prefrontal izquierdo consiguió reducir el número de cigarrillos fumados, a pesar de que no se modificaron los síntomas de *craving*. Estos resultados inicialmente alentadores deberán corroborarse en futuros estudios clínicos.

## Conclusiones

Actualmente la TSN y el bupropión son los únicos tratamientos recomendados en la deshabituación tabáquica. Sin embargo, existe una gran variedad de trabajos que describen nuevos principios activos, en especial los inhibidores de la CYP2A6, que podrían representar el futuro para tratar a los fumadores que quieren abandonar su hábito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Balfour DJ. Neural mechanisms underlying nicotine dependence. *Addiction* 1994;89:1419-23.
2. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abuse by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:5274-8.
3. Corrigall WA, Coen K, Adamson K. Self administered nicotine activates the mesolimbic, dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994;653:278-84.
4. 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.
5. Kalivas P, Sorg B, Hooks M. The pharmacology and neural circuit of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmacol* 1993; 4:315-34.
6. Benwell M, Balfour D. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol* 1992;105:849-56.
7. Benowitz N. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:597-613.
8. Grupo de trabajo de tratamiento del tabaquismo SEPAR. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:499-506.

9. Anderson J, Jorembly D, Scott W, Fiore M. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121:932-41.
10. Nerín I, Crucelagui A, Mas A, Guillén D. Perfil de los fumadores que solicitan tratamiento en una unidad de tabaquismo *Arch Bronconeumol* 2003;93:298-302.
11. National Institute for Clinical Excellence (London). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. *Technology Appraisal Guidance* 39, March 2002.
12. Pérez Trullén A, Clemente M. Estado actual y futuras terapias farmacológicas en la deshabituación tabáquica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:184-96.
13. Gourlay S, Benowitz N. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:197-207.
14. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2001, 2. Oxford: Update Software.
15. Eisseberg T, Griffiths R, Stitzer M. Mecamylamine does not precipitate withdrawal in cigarette smokers. *Psychopharmacology* 1996;127:328-36.
16. Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane library*, 2, 2001. Oxford: Update Software.
17. Stead L, Lancaster T. Group behavioural therapy programmes for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane library*, 2, 2001. Oxford: Update Software.
18. A US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;283:3244-54.
19. Ascher JA, Cole JO, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
20. Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001;55:53-7.
21. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
22. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
23. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel P, Hider A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1 year study of bupropion for smoking cessation. *J Intern Med* 2003;254:184-92.
24. Sampablo Lauro I, Lores L, Coll F, Rabasa P. Asociación de bupropión y parches de nicotina como terapia para dejar de fumar. *Arch Bronconeumol* 2000;36:377-80.
25. Tripathi A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:165-6.
26. Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999;60:436-41.
27. Durcan M, Deener G, White J, Johnston J, Gonzales D, Niaura R, et al. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther* 2002;24:540-51.
28. Dale L, Glover E, Sachs D, Schroeder D, Offord K, Croghan I, et al. Bupropion to smoking cessation. *Chest* 2001;119:1357-64.
29. Sampablo Lauro I, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sánchez Agudo L. Deshabituación tabáquica y bupropión: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica. *Arch Bronconeumol* 2002;38:351-5.
30. Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:1.
31. Benowitz NL. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. *Ciba Found Symp* 1990;152:186.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
33. Fine MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman S, Goldstein MG, Gritz ER. Treating tobacco use and dependence. *Clinical practice guideline*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.
34. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792.
35. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989.
36. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *Lung Health Study Research Group. Chest* 1996;109:438.
37. Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, et al. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in a general population. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1297.
38. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *JAMA* 1991;166:3174-7.
39. Wisberg R, Hensikan T, Jespersen Ljorgen N. Nicotine patches for pregnant smokers. A randomised controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-71.
40. Fageström KO, Tejdning R, Westein A, Lunell E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications. Hope for the recalcitrant smokers? *Tobacco Control* 1997;6:311-6.
41. Dale L, Hurt R, Offord K, Lawson G, Croghan I, Schroeder D. High dose nicotine patch therapy: percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;274:1353-8.
42. Piasecki T, Baker T. Any further progress in smoking cessation treatment? *Nicotine Tob Res* 2001;3:311.
43. Fageström KO. Combined use of nicotine replacement products. *Health Values* 1994;18:15-20.
44. Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999;159:2033.
45. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the cochrane library. *BMJ* 2000;321:355.
46. Blondal T. Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Arch Intern Med* 1989;149:1818.
47. Glover ED, Sachs DPL, Stitzer ML, et al. Smoking cessation in highly dependent smokers with 4 mg nicotine polacrilex. *Am J Health Behavior* 1996;20:319.
48. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane database of systematic reviews). *The Cochrane Library*, 2003. Oxford: Update Software.
49. Hughes J, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:289-94.
50. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Heldsted J, Gunnarsen AB, Forchammer H. Two and four mg nicotine chewing gum and group counselling in smoking cessation: an open, randomised controlled trial with a 22 month follow-up. *Addict Behav* 1988;13:17-27.
51. Herrera N, Franco R, Herrera L, Partidas A, Rolando R, Fageström KO. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double blind placebo controlled trial within a behavior modification support program. *Chest* 1995;108:447-51.
52. Kortnitzer M, Kittel F, Dramaix M, Bourdoux P. A double blind study of 2 mg versus 4 mg nicotine gum in an industrial setting. *J Psychosom Res* 1987;31:171-6.
53. Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987;2:27.
54. Pharmacia and Upjohn. Summary of product characteristic for nicotine sublingual tablet 2 mg. 1998.
55. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, et al. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002;162:1267.
56. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB. Tobacco dependence and the nicotine patch. *Clinical guidelines for effective use. JAMA* 1992;268:2687.
57. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991;266:3133.
58. Herrera N, Franco R, Herrera L, Partidas A, Rolando R, Fageström KO. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. *Chest* 1995;108:447-51.
59. Pusha P, Korhonen H, Vartiainen E. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tob Control* 1995;4:231-5.

61. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG. Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered dose transdermal nicotine, and bupropion in smoking cessation. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:222-4.
62. Russel MAH, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993;306:1308-12.
63. Shiffman S, Elash CA, Paton SM, Gwaltney CJ, Paty JA, Clark DB. Comparative efficacy of 24 hour and 16 hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction* 2000; 95:1185-95.
64. Richmond RL, Kehow L, De Almeida Neto AC. Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. *Heart* 1997;78:617.
65. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28:113.
66. Hughes JR, Lesmes GR, Hatsukami DK, Richmond RL, Lichtenstein E, Jorenby DE. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine Tob Res* 1999;1:169-74.
67. Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR. High-dose nicotine patch therapy – percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;274:1353-8.
68. Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counselling. *JAMA* 1995;274:1347-52.
69. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A. Higher dosage nicotine patches increase one year smoking cessation rates. Results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999;13:238-46.
70. Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Strausberg L, Varady A. Do heavy smokers benefit from higher dose nicotine patch therapy? *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7226:233.
71. Paoletti P, Fornai E, Maggiorini F, Puntoni R, Viegi G, Carrozzi L. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation: results from a double blind study with nicotine patch. *Eur Respir J* 1996;9:643-51.
72. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999;281:72.
73. Nicotrol NS<sup>®</sup> Product Information. Physician's Desk Reference 1998. Montvale, NJ: Medical Economics, 1998.
74. Stapleton JA, Sutherland G, Russell M. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long term follow up randomised trial of nicotine nasal spray. *Br Med J* 1998;316:830-1.
75. Jiménez Ruiz CA, Flórez S, Ramos A, Lorza JJ, Hernández-Mezquita MA, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo con nebulizador nasal de nicotina. Resultados de un estudio multicéntrico. *Arch Bronconeumol* 1999;35:535-8.
76. Rose JE, Levin ED. Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;41:219-26.
77. Leischow SJ, Nilsson F, Franzon M, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *Am J Health Behav* 1996;20:364-71.
78. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of nicotine inhaler in smoking cessation: a double blind placebo controlled trial. *Addiction* 1996;91:1293-306.
79. Pentel P, Malin D, Ennifar S, Hieda Y, Keyler D, Lake J, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioural and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:191-8.
80. De Villiers S, Lindblom N, Kalayanov G, Gordon S, Malmerfelt A, Johansson A, et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002;69:247-53.
81. Lindblom N, De Villiers S, Kalayanov G, Gordon S, Johansson A, Svensson T. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behaviour in rats. *Respiration* 2002;69:254-60.
82. Benowitz NL, Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:483-93.
83. Chun X, Goodz S, Sellers EM, Tyndale RF. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1245-56.
84. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and *in vivo* effects on smoking. *Mol Pharmacol* 2000;58:747-55.
85. Sellers EM, Tyndale RF, Fernandes LC. Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *Doug Discov Today* 2003;8:487-93.
86. Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day INM. The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Am Hum Genet* 2000;64:383-90.
87. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF. Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:35-43.
88. Norregaard J, Jorgensen S, Mikkelsen KL. The effect of ephedrine plus caffeine on smoking cessation and postcessation weight gain. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:679-86.
89. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:197-207.
90. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995;155:1933-41.
91. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991;86:991-8.
92. US Department of Health and Human Services. Clinical practice guideline smoking cessation. Washington, DC: US Government Printing Office, 1996.
93. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Feyerabend C. Naltrexone, smoking behavior and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 1995;120:418-25.
94. Humfleet G, Hall S, Reus V, Sees K, Muñoz R, Triffleman E. The efficacy of nortriptyline as an adjunct to psychological treatment for smokers with and without depression histories. En: Harris LS, editor. Problems of drug dependence 1995: Proceedings of the 57<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the College on Problems of drug dependence, Inc. NDA Research monograph 162. Washington, DC: Government Printing Office, 1996; 334 abstract. (DHHS publication n. [ADM] 96-41116.)
95. Murphy JK, Edwards NB, Downs AD. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1990;147:1353-7.
96. Edwards NB, Simmons RC, Rosenthal TL. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatic* 1988;29:203-6.
97. Hughes JR. Non nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *J Drug Dev* 1994;6:197-203.
98. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-7.
99. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003;53: 136-43.
100. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:444-52.
101. Hitsman B, Pingitore R, Spring B, Mahableshwarkar A, Mizes JS, Segreaves KA, et al. Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:547-54.
102. Cinciripini PM, Lapitsky L, Seay S, Wallfish A, Meyer WJ, Van Vunakis H. A placebo-controlled evaluation of the effects of bupropion on smoking cessation: differences between high and low anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15: 182-91.
103. Rose JE, Behm FM. Inhalation of vapor from black pepper extract reduces smoking withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend* 1994;34:225-9.
104. Malcolm R. Silver acetate gum as a smoking deterrent. *Chest* 1986;89:107-11.
105. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64:951-3.