

Estado actual y futuras terapias farmacológicas en la deshabituación tabáquica

A. Pérez Trullén y M.L. Clemente Jiménez*

Profesor asociado de Medicina. Universidad de Zaragoza. Médico adjunto de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Docente de MFyC. Centro de Salud Perpetuo Socorro. Huesca.

El consumo de tabaco es la principal causa prevenible de enfermedad y muerte en los países desarrollados^{1,2}. Según datos estimados por Peto y publicados en 1999 en el Informe del Banco Mundial, la mortalidad mundial esperada como consecuencia del tabaquismo alcanzará la cifra de 520 millones de adultos durante la primera mitad del siglo XXI³. Por otro lado, se estima que el porcentaje total de fumadores en Estados Unidos es del 23,5%⁴, y en España del 36,9% (el 47,2% de los varones y el 27,2% de las mujeres)⁵. En los últimos años se han elaborado guías y recomendaciones prácticas para la correcta realización y, en consecuencia, eficacia de la deshabituación tabáquica⁶⁻¹¹. Muchos de estos fumadores son capaces de renunciar al tabaco por sí mismos o con terapia psicológica de tipo conductual¹², pero hay un número importante incapaz de hacerlo. Debido en parte a la acción farmacológica de la nicotina, que actúa como factor clave en el mantenimiento de la conducta fumadora, la aplicación de tratamientos farmacológicos en los pacientes con dependencia farmacológica por la nicotina desempeña un papel preponderante^{13,14}.

Terapias farmacológicas nicotínicas

En 1956, el cardiólogo sueco Borje Ejrup se planteó la necesidad de dar a sus pacientes algo más que la simple prescripción facultativa o consejo médico sobre la necesidad de abandonar el hábito de fumar¹⁵. Aunque el uso de nicotina pura como un sustitutivo del tabaco lo había indicado por primera vez en 1942 Johnston¹⁶ y había sido desarrollado en Suecia, en 1973, por Ferno et al¹⁷, no se introdujo como ayuda farmacológica demostrada para el abandono del hábito tabáquico hasta 1984.

El objetivo del tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN) es suministrar al paciente nicotina pura de un modo continuo, a dosis controladas y decrecientes, por una vía diferente de la del consumo habitual de cigarrillos. Deben ser cantidades suficientes para evitar la aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínica (SAN), pero insuficientes para provocar depen-

dencia^{8,9,14,18}. Hughes y Miller¹⁹ demostraron, en 1984, que los fumadores mantienen nicotinemias que oscilan entre 10 y 40 ng/ml que les permiten no padecer ninguno de los síntomas del SAN.

Serán candidatos al TSN los fumadores con moderada o alta dependencia nicotínica (medida a través del test de Fagerström para la dependencia nicotínica, FTND)^{8,20}. En el momento actual, se estima que el grado de dependencia física debe ser evaluado no sólo por el FTND, sino también por los valores de cotinemia (ng/ml), de tal modo que se considerarían fumadores con dependencia moderada aquellos casos con concentraciones inferiores a 249 ng/ml y alta cuando son iguales o superiores a 250 ng/ml.

Los TSN se administrarán con precaución en caso de infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, arritmias cardíacas graves, insuficiencia cardíaca avanzada, cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión arterial, arteriopatía oclusiva periférica, accidente cerebrovascular reciente, embarazo, hipertiroidismo, feocromocitoma, diabetes mellitus insulino dependiente, insuficiencia renal o hepática y úlcera péptica^{14,21,22}. Son "contraindicaciones relativas" no por el empleo de la nicotina, sino por la vía utilizada, las siguientes: para el chicle, los trastornos dentarios, las enfermedades de la articulación temporomaxilar, la inflamación oral o faríngea, los trastornos gastroesofágicos como esofagitis y úlcera péptica activa; para el parche, las enfermedades generalizadas de la piel y la hipersensibilidad al parche, y para el nebulizador, las enfermedades graves de las fosas nasales. En los pacientes que padecen enfermedades mentales graves (depresión aguda o inestable) o en los que el tabaquismo coexiste con otras drogodependencias no está indicado el tratamiento de deshabituación tabáquica. No obstante, en ellos no está específicamente contraindicado el TSN¹⁴.

Hasta el momento se han descrito los siguientes tipos o formas de administración del TSN: chicle de poliacriléx; parche o sistema de liberación transdérmica; nebulizador; inhalador bucal, y tableta sublingual (estos dos últimos no se encuentran comercializados en España todavía). En fase de experimentación se encuentra la solución oral de nicotina.

Seguidamente se analizan brevemente las diferentes formas de administración de nicotina y las futuras perspectivas de presentación.

Correspondencia: Dr. A. Pérez Trullén. Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Recibido: 10-7-00; aceptado para su publicación: 5-9-00.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 184-196)

Chicle de polacrilex de nicotina

Es un complejo resinoso de nicotina en forma de chicle, que libera nicotina con la masticación, absorbiéndose ésta a través de la mucosa oral, con el pH alcalino de la saliva, pero más lentamente que si se realizase mediante la inhalación de un cigarrillo²³. En el mercado existen actualmente dos presentaciones (2 y 4 mg), con las que se obtiene una biodisponibilidad de 1 mg para el chicle de 2 mg y de 2 mg para el de 4 mg. La nicotina que se deglute al masticar se absorbe y se somete al metabolismo hepático, de modo que su biodisponibilidad es relativamente baja (entre el 0 y el 30%). La concentración plasmática responde a la cantidad liberada de la resina, que a su vez depende de la fuerza, la rapidez y la duración de la masticación²². Con una correcta utilización del chicle de nicotina se consiguen nicotinemias al final de la masticación que oscilan entre 5 y 10 ng/l a los 15 a 30 min, liberándose el 90% de la nicotina⁸.

El chicle tiene la ventaja de brindar al fumador una conducta a la que puede recurrir cuando necesita fumar con urgencia, controlando activamente los cambios de humor relacionados con los valores de nicotina en sangre. Entre sus desventajas cabe destacar: la prescripción sin acompañarse de un mandato claro de dejar de fumar completamente al comenzar a utilizarlo, resultando ineficaz para ayudar a los fumadores a reducir el nivel actual de tabaquismo; la dificultad para la correcta utilización del chicle de nicotina; la baja aprobación del chicle, que puede estar influida por la falta de aceptación social y laboral del consumo de chicles, y finalmente el esfuerzo que supone masticar chicle durante varias horas al día. El riesgo de dependencia al chicle de nicotina oscila entre el 10 y el 25% al año de abstinencia. Así, Tonnesen et al²⁴ comunican que el 20% de los ex fumadores sigue consumiendo chicles al año de abstinencia y el 15% a los 2 años. Otros trabajos como el de Hugues et al²⁵ aportan cifras de hasta un 25% a los 2 o 3 años de abstinencia.

Al individuo se le indicará que, una vez que haya introducido al chicle en la boca, debe comenzar a masticarlo. En el momento en que note un sabor diferente del habitual (picante) o un leve hormigueo en los labios (al cabo de 2 o 3 min), deberá dejar de masticar, colocando el chicle debajo de la lengua o bien en las partes laterales de la boca, durante otros 2 o 3 min o hasta que desaparezca el sabor a nicotina, momento en el que el paciente comenzará de nuevo el ciclo masticar-descansar. De este modo pueden evitarse los posibles efectos secundarios del chicle de nicotina (alteraciones de la mucosa oral y/o los dientes, dolor en la articulación temporomandibular, mal sabor de boca, sequedad de labios, irritación faríngea, hipo, flatulencia, dispepsia, náuseas, aumento de la salivación, cefalea, insomnio, irritabilidad y palpitaciones), consiguiéndose además la correcta absorción de nicotina a través de la mucosa oral.

La administración del chicle puede realizarse a demanda (cuando el paciente sienta deseos de fumar) o bien de forma pautada (un chicle cada hora); esta última forma resulta más recomendable por ser más eficaz para controlar el SAN^{26,27}. La dosis de nicotina debe

elegirse de acuerdo con la dependencia nicotínica del fumador. Así, únicamente en los fumadores con alta dependencia (test de FTND mayor o igual a 7 puntos) o que han tenido fracasos con dosis de 2 mg deberán utilizarse dosis de 4 mg²⁰. Por lo general, se recomienda una pieza cada hora y siempre que se presente necesidad de fumar o, al menos, 10-20 piezas cada día al principio, con la finalidad de prevenir el SAN^{8,28}. La duración del tratamiento con chicle de nicotina es un tema controvertido. Algunos autores defienden mantenerlo durante al menos 6-12 meses con un consumo medio de 10 chicles/día²⁹; otros abogan por una reducción progresiva de las dosis de nicotina a partir del tercer mes de tratamiento²⁵, y frente a esto Silagy et al²⁰, tras realizar un reciente metaanálisis, defienden que los tratamientos de 8 semanas son tan efectivos como los tratamientos más largos y que no existe evidencia de que la reducción progresiva de las dosis de nicotina sea más efectiva que su reducción brusca. Para que el tratamiento con chicles sea realmente efectivo, se recomienda acompañarlo siempre de terapia conductual³⁰ y de documentación¹².

La efectividad del chicle de nicotina en el tratamiento del tabaquismo fue demostrada por Fagerström, quien consiguió tasas de abstinencia a largo plazo que duplicaban las obtenidas con placebo o con tratamiento psicológico³¹, y por Tonnesen et al²⁴, quienes administrando dosis de 2 mg a fumadores con baja dependencia nicotínica obtuvieron abstinencias al año de seguimiento del 40%, frente al 24% de las logradas con placebo. No obstante, dicha dosis no fue eficaz en los pacientes muy dependientes; en cambio sí lo fue la dosis de 4 mg (el 44 frente al 12%). Sin embargo, en un metaanálisis realizado por Lam et al³² en 1987, sobre 14 ensayos clínicos controlados que evaluaban la eficacia del chicle de nicotina, se encontraron unas tasas de abstinencia al año del 23 frente al 13% del placebo, cuando eran utilizados en centros especializados. En atención primaria el chicle activo no presentó diferencias estadísticamente significativas frente al placebo (el 9 frente al 5%)³³. Esto, posiblemente, es debido a un muy bajo e incorrecto cumplimiento del tratamiento cuando éste no está acompañado de un estrecho control médico en las primeras semanas de su instauración^{34,35}.

Sistema de liberación transdérmico de nicotina "parche de nicotina"

El sistema terapéutico transdérmico (TTS) está constituido por una capa que se adhiere a la piel, encima de la cual se encuentra una membrana de difusión de la nicotina, que está depositada en el interior de un reservorio recubierto de una capa protectora^{14,23}. Cada parche ha sido concebido para permanecer sobre la piel durante 16 o 24 h, y después de su absorción la nicotina se distribuye directamente por la circulación sistémica.

Estudios farmacocinéticos del parche de nicotina han demostrado que se absorbe del 80 al 90% de la nicotina, absorción que no se ve afectada por el lugar de colocación, observándose un período de 6 a 10 h hasta la detección de nicotina en plasma tras la colocación del pri-

mer parche⁸. Después de la aplicación repetida de los parches durante 4 días consecutivos se alcanzan cifras de nicotemia de 10 a 23 mg/l²⁴. Con el parche de nicotina, el mecanismo de suministro es mediante la liberación de una cantidad estable de sustancia activa por unidad de tiempo y área superficial (tasa de liberación de aproximadamente 0,7 mg/cm² en 24 h o de 0,83 mg/cm² para los de 16 h). La dosificación sólo puede ajustarse seleccionando el área de contacto/absorción apropiada, a partir de 3 tamaños de parche disponibles (sistema TTS 30, 20 o 10, donde los números indican el área de absorción en cm²). Las cantidades medias de nicotina absorbidas para los parches de 24 h son de unos 21, 14 y 7 mg, respectivamente, mientras que para los de 16 h son 15, 10 y 5 mg, respectivamente^{8,14}.

Se estima que un 6% de los pacientes abandona voluntariamente su administración. En los que continúan, los efectos secundarios más frecuentes son: reacción en el punto de aplicación, cefalea, síntomas respiratorios similares a la gripe, dismenorrea, insomnio, mialgias y mareos^{5,14}. No se han descrito casos de dependencia al parche de nicotina. Se considera que este hecho se debe a la lenta liberación y absorción de la misma, así como a las bajas concentraciones sanguíneas alcanzadas y a la ausencia de relación entre el deseo de nicotina y su autoadministración.

Según una evaluación de los índices de los resultados de los ensayos clínicos a corto y largo plazo, parece haber pocas bases empíricas para recomendar el tratamiento con parches de nicotina durante plazos superiores a 6-8 semanas. Así, el índice de éxito de Abelin et al³⁶ tras 3 meses fue del 36%, similar al registrado por Daughton et al³⁷ tras 4 semanas, que fue del 39%, e inferior al índice del Transdermal Nicotine Study Group³⁸, que fue del 61% tras 6 semanas. Las investigaciones de Fiore et al³⁹ reflejan que de 6 a 8 semanas es un tiempo suficiente para eliminar la mayor parte de los síntomas de abstinencia y para adquirir las nuevas conductas necesarias para mantener la abstinencia. En un metaanálisis realizado en 1994 por Fiore et al⁴⁰, en el que se evaluó la efectividad de los parches de nicotina tras analizar un total de 17 estudios que comprendían a 5.098 pacientes, se observó cómo mediante los parches se consiguió una abstinencia total del 27 frente al 13% del placebo al finalizar el tratamiento, y del 22 frente al 9% del placebo a los 6 meses de su finalización. No obstante, hasta el momento actual el parche de nicotina de 16 h no ha demostrado ser más efectivo que el de 24 h en su evaluación a largo plazo²⁰. En el estudio de Abelin et al³⁶ se observó un 17 frente a un 11% ($p > 0,05$) a las 52 semanas de seguimiento, y en el de Tonnesen et al²⁴ se evidenció en el mismo período de tiempo un 17 frente a un 14% ($p > 0,05$).

Nicotina en nebulizador

El primer estudio al respecto fue realizado por Russell et al en 1980⁴¹, aunque su uso clínico no se inició hasta 1987 y no se comercializó hasta 1992 (en España en 1998).

Con la administración intranasal la nicotina se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal⁴¹, presentan-

do un pico máximo a los 5-10 min (14 ± 18 min). La máxima concentración plasmática es de 15 µg/m ($8,9 \pm 3,4$ µg/ml) tras la administración de una dosis de 1 mg (valores relativamente próximos a los obtenidos con el consumo de cigarrillos).

Cuando el paciente siente el deseo de fumar se auto-administra dos descargas, una en cada orificio nasal. Cada descarga contiene 0,5 mg de nicotina por 50 cada µl, se deja a elección el número a utilizar, recomendándose 2 o 3 dosis por hora, nunca más de 5 dosis a la hora (5 mg de nicotina), ni 40 dosis al día (40 mg de nicotina). Con este sistema se obtienen nicotemias en sangre venosa periférica de unos 15 µg/l a los 5 min de la instilación, esto es, cifras relativamente próximas a las obtenidas con el consumo de cigarrillos⁴².

Tanto el estudio de Schneider et al⁴³, de 1995, como el posterior de Blondal et al⁴⁴, de 1997, recomiendan comenzar con una dosis de 1 o 2 mg por hora, mientras el sujeto esté despierto, durante las primeras 10 a 12 semanas de tratamiento. En general, cuando los valores de nicotina salival pretratamiento sean inferiores a 430 µg/ml, los pacientes necesitan dosis de 13 a 15 mg al día, mientras que si son superiores a 430 µg/ml los sujetos necesitan dosis de 20 a 25 mg/día. La duración del tratamiento farmacológico es de 3 meses. Es aconsejable acompañarlo de un tratamiento psicológico y de documentación. Se recomienda mantener la pauta inicial de 6 a 8 semanas y disminuir la dosis paulatinamente hasta completar los 3 meses de tratamiento, no superando nunca los 6 meses.

Los efectos secundarios más frecuentes suelen producirse en las primeras 48 h de tratamiento y consisten en obstrucción nasal, picor, estornudos, irritación de la mucosa nasal e incluso lagrimeo. No obstante, dichos efectos suelen desaparecer tras las primeras semanas de tratamiento. Es de destacar que en el estudio de Sutherland et al⁴⁵ el 98% de los pacientes tenían irritación nasal tras la instilación de TSN, pero también la presentaba el 100% de los que lo hicieron con placebo. Cabe destacar que de un 25 a un 30% de los pacientes que utiliza nebulizador durante un tiempo superior a 6 meses desarrolla una dependencia al mismo.

Russell et al^{46,47} demostraron abstinencias al año de seguimiento del 35% después de 11 días de uso del nebulizador. Estudios posteriores^{45,48} han evidenciado que dicho índice fue de más del doble para el grupo activo (26%) que para el de placebo (10%). Resultados similares obtuvieron Stapleton et al⁴⁹ en 227 fumadores, con un porcentaje de abstinencias al año del 28,4% con nebulizador de nicotina y del 12,6% con placebo. Tras 2 años de seguimiento, el 23% de los abstinentes recayó, a los 3 años y medio, las recaídas ascendían al 48%. Estos porcentajes son similares a los comunicados con chicle (37%) o con el parche de nicotina (40%). Añaden Stapleton et al⁴⁹ incluso que la abstinencia no está asegurada una vez pasado un año si no se realizan seguimientos de los ex fumadores. En la actualidad se sigue investigando sobre su eficacia y utilidad, ya sea utilizándolo como terapia única o en combinación con otras formas de administración de nicotina (parches fundamentalmente).

Inhalador bucal de vapor de nicotina

Es un instrumento capaz de saturar de nicotina el aire antes de ser inhalado. Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que la nicotina puede absorberse a través de cigarrillos que no producen humo, como demostraron Sepkovic et al⁵⁰ en 1986 y Russell et al⁵¹ en 1987.

Se trata de un cilindro de plástico semejante a un cigarrillo, que contiene una esponja impregnada en nicotina. La dosificación es a demanda, y cada pipada proporciona 13 µg de nicotina. La cantidad proporcionada al realizar 80 pipadas en el inhalador durante 20 min es similar a la obtenida con la combustión de un cigarrillo mediante 10 pipadas dadas en 5 min. Es decir, cada dosificación contiene 0,1 µmol/l de nicotina por 50 µl, usando a demanda entre 2-10 inhalaciones diarias. Con ello se obtienen picos de nicotemia de 8,1 µg/ml. Durante 3 meses debe seguirse la pauta previa, para posteriormente ir reduciéndola hasta los 6 meses, a razón de un 25% de contenedores cada mes, hasta finalizar el tratamiento al sexto mes. Los efectos secundarios que con mayor frecuencia provoca son irritación faríngea y tos, que persistirán mientras se esté utilizando el inhalador, constituyendo éstas las más importantes limitaciones para su uso generalizado^{52,53}.

Tonnesen et al⁵⁴ evaluaron la eficacia del inhalador bucal de nicotina como tratamiento de la deshabituación tabáquica y obtuvieron índices de abstinencia, al año de seguimiento, del 15 frente a un 5% del obtenido por el placebo, similares a los logrados por Hjalmarson et al⁵² y Schneider et al⁵³.

Tableta sublingual de nicotina

Es otra forma de administración de los TSN. Cada tableta contiene 2 mg de nicotina, formando un complejo nicotina-beta ciclodextrano, que se coloca sublingualmente produciéndose la desintegración lenta del complejo (en los siguientes 30 min) y cuya absorción se produce en la mucosa oral⁵⁵.

La tableta sublingual puede considerarse clínicamente bioequivalente a un chicle de nicotina de 2 mg. Tras la administración de la tableta sublingual, la absorción sucede a través de la mucosa oral en un proceso dependiente del pH. Los valores en plasma obtenidos con tabletas sublinguales son aproximadamente el 50% de los observados con el consumo de cigarrillos, y muy similares a los alcanzados cuando se consume un chicle de nicotina de 2 mg. La dosis, en consecuencia, es similar a la utilizada con los chicles de nicotina de 2 mg⁵⁵. Así, en fumadores con baja dependencia (consumo menor o igual a 19 cigarrillos al día o una puntuación FTDN menor o igual a 6), debe utilizarse una tableta cada hora (de 8 a 12 tabletas al día, siendo recomendable no sobrepasar las 20 tabletas diarias). En los que poseen alta dependencia (consumo mayor de 20 cigarrillos al día o una puntuación FTDN mayor a 7), deben administrarse dos tabletas cada hora (de 16 a 24 tabletas diarias, siendo recomendable no sobrepasar las 40 tabletas al día). Se debe mantener la dosificación inicial durante, al menos, tres meses e iniciar poste-

riormente un descenso gradual y diario, hasta finalizar cuando el consumo sea inferior a una o dos tabletas. Por lo general, se estima que el tratamiento ha finalizado a los 12 meses, pero algunos pacientes con alta dependencia nicotínica precisan prolongarlo con la finalidad de evitar las recaídas⁵⁵. Las complicaciones existentes, que son leves y transitorias, consisten en irritación bucal y esofágica, hipo (13,2%), vértigo (3,3%), cefalea, náuseas (16,9%) y flatulencia o dispepsia (13,2%)⁵⁵. Los resultados detectados en el estudio de Glover⁵⁵ son del 33% para la sustancia activa frente a un 17% para el placebo al finalizar el tratamiento, y del 17 frente al 10% al año. En el estudio de Wallstrom et al⁵⁶, de 1993, era del 42 frente al 23% al finalizar y del 23 frente al 15% al año⁵⁵.

Solución oral de nicotina

En el estudio piloto del equipo de Westman et al⁵⁷ de la Universidad de Duke en Carolina del Norte (EE.UU.), sobre la ingestión de una solución de nicotina para el tratamiento del tabaquismo, se concluye, en contra de lo comunicado en estudios previos existentes, que la solución oral de nicotina presenta buena tolerancia y mantiene valores previos de absorción suficientes a los detectados con el consumo de cigarrillos (35 ng/ml). En dicho estudio⁵⁷ se eligieron 20 voluntarios fumadores (consumo mayor de 15 cigarrillos al día) asintomáticos, a 7 de los cuales se les administró durante 8 semanas una solución oral de nicotina. Cada dosis contenía de 5 a 15 mg de nicotina, la cual se diluía en una sustancia líquida (café, limonada, Coca-cola o agua) en el momento de precisar fumar, usándose, como término medio, un número de dosis que oscilaba entre 1 y 8 dosis de nicotina diarias. En cuanto a los efectos adversos, en el 71% (5/7) de los pacientes fue bien tolerada, mientras que en el 29% (2/7) restante se produjeron náuseas y vértigos de diferente intensidad. Los resultados preliminares indican que el 42,8% (3/7) de los pacientes dejó de fumar y el 57,2% (4/7) restante redujo el consumo de cigarrillos durante el tiempo que se mantuvo la administración de la solución oral de nicotina.

Terapias farmacológicas no nicotínicas

Como se ha señalado previamente, el tabaco constituye la principal causa prevenible de enfermedad y muerte en los países desarrollados^{1,2}. El tratamiento del tabaquismo debe ser uno de los campos de la medicina en el que se ha de seguir investigando en busca de otros tratamientos o del perfeccionamiento de los ya existentes. Ello permitirá realizar terapias individualizadas, en función de las características físicas, psíquicas, patológicas y socioeconómicas de los fumadores⁵⁸. La utilización de fármacos no nicotínicos para ayudar a los pacientes en el cese del tabaquismo se remonta a 1936, fecha en la que Dorsey⁵⁹ publicó un artículo en el que u t i l i z a b a la lobelina para el control del tabaquismo.

El tratamiento farmacológico no nicotínico del taba-

TABLA I
**Tratamientos farmacológicos no nicotínicos empleados
 en la deshabituación tabáquica**

<i>Estimulantes del SNC</i>
Efedrina y cafeína; metilfenidato
<i>Terapias sobre los receptores nicotínicos</i>
Agonista de los receptores nicotínicos: lobelina y clonidina
Antagonista o bloqueadores de los receptores nicotínicos: mecamilamina, fenilpropanolamina, naltrexona, hormona adrenocorticotropa (ACTH)
<i>Farmacoterapia sobre el SAN</i>
Fármacos que actúan sobre las manifestaciones desagradables del SAN: clonidina y alprazolam
Fármacos que actúan sobre los cambios de humor asociados al SAN:
— Antidepresivos: bupropión-SR, nortriptilina, imipramina fluoxetina, moclobemida, doxepina
— Ansiolíticos: benzodiazepinas, buspirona, alprazolam, meprobamate, ondansetrón
<i>Estimulantes de las vías aéreas superiores</i>
Inhaladores con ácido cítrico, ácido ascórbico, extracto de pimienta negra
<i>Farmacoterapia avversiva</i>
Acetato de plata
<i>Otros tratamientos</i>
Bloqueadores beta, bicarbonato sódico, D-fenfuramina, kinuretano, ritanserina, cimetidina, dextrosa oral, selegidina
<i>Terapia génica</i>

SNC: sistema nervioso central; SAN: síndrome de abstinencia nicotínico; bupropión-SR: bupropión de liberación sostenida.

quismo está experimentando en los últimos años un gran desarrollo con el fin de hallar en él alternativas eficaces a la nicotina⁶⁰ (tabla I). Seguidamente se mencionan los fármacos que tienen y/o han tenido mayor repercusión en la deshabituación tabáquica no nicotínica.

Lobelina

La lobelina es un alcaloide natural con capacidad para estimular los receptores nicotínicos ganglionares. Es un agonista parcial de la nicotina, que se une débil y competitivamente a los receptores de la nicotina^{61,62}. En los años sesenta se hizo muy popular su utilización en forma de tabletas, pastillas, chicles e inyecciones⁶³. En forma de sulfato de lobelina calma la ansiedad por la nicotina, ayudando al fumador a dejar de desearla, aunque existen muchas dudas sobre si este efecto es real⁶⁴. Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia materna, y debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular. En España está autorizado su uso en el tratamiento del tabaquismo, utilizándose a dosis de 2 a 4 mg/8 h, administrados junto con las comidas. La duración usual del tratamiento es de 10 días^{65,66}. Las reacciones adversas más frecuentes (1-9%) son náuseas, vómitos, tos, temblor, cefalea, mareos y, más raramente (< 1%) y a dosis altas, sudación, parestias, taquicardia, hipotensión e hipotermia. Es importante señalar que la lobelina provoca en el organismo efectos semejantes a los de la nicotina, y su uso continuado sin un control médico adecuado puede inducir cierta dependencia. Existen estudios aleatorios que niegan la eficacia de la lobelina en el tratamiento del tabaquismo y que indican que la lobelina no es más eficaz

que el placebo^{67,68}.

Clonidina

La clonidina es un agonista alfa-2 noradrenérgico. Aunque no se conoce completamente su mecanismo de acción, se cree que afecta a la neurotransmisión en ciertas localizaciones cerebrales asociadas con las sensaciones de placer adictivo y con la privación del mismo⁶⁹. Glassman et al⁷⁰ demostraron en 1982 su eficacia en el tratamiento de la deshabituación tabáquica. No obstante, según Covey et al⁶⁰, no hay suficientes evidencias para pronunciarse a favor o en contra de la clonidina como coadyuvante efectivo en el abandono del consumo de tabaco, y se usa principalmente en la disminución de la irritabilidad y del deseo urgente de fumar.

Los mecanismos por los que actúan la nicotina y la clonidina en el tratamiento del tabaquismo parecen ser diferentes^{60,71}. La clonidina es especialmente eficaz en el tratamiento de la irritabilidad⁷² y en la disminución del *craving* o deseo urgente de fumar⁷⁰, mientras que la nicotina elimina fundamentalmente el SAN y tiene poco efecto sobre el deseo⁷³. La clonidina es un fármaco de absorción gastrointestinal o transdérmica (esta última no comercializada en España), de metabolismo hepático, cuyo comienzo de acción aparece entre las 3 a 5 h de su administración oral o a las 2 a 3 h si se proporciona por vía transdérmica. Quizá quienes más se beneficiarían del tratamiento con clonidina son las mujeres fumadoras, con alta dependencia a la nicotina⁷⁴, principalmente si sufren ansia e hiperirritabilidad¹⁵. Debe prescribirse con precaución en los pacientes con insuficiencia coronaria y vascular cerebral, enfermedad de Raynaud, tromboangeítis obliterante, depresión, infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal grave, diabetes mellitus, embarazo, lactancia y en los pacientes en tratamiento con otros antihipertensivos²². Los efectos secundarios más frecuentes son la sequedad de boca (25-40%), la sedación (12-35%), la hipotensión (15%) y el estreñimiento (10%). Una vez pautado, debe tenerse precaución y retirarlo de forma progresiva por el riesgo de arritmias cardíacas y descompensación de rebote de la presión arterial sistémica (hipertensión arterial).

La dosis habitual empleada es muy variable. No existen pautas fijas, dependiendo éstas del tipo de fumador y de su grado de dependencia nicotínica. En general se prescriben dosis progresivamente decrecientes conforme avanzan los días de abstinencia, comenzando con una dosis diaria de 100 ng/12 h, que podrá modificarse según la evolución⁶², hasta completar al menos 2 semanas de tratamiento⁶⁵.

Glassman et al⁷⁰ fueron los primeros que presentaron un tratamiento para la deshabituación tabáquica distinto de la nicotina. Lo hicieron a través de un estudio en el que comparaban alprazolam, usado por sus propiedades ansiolíticas, con clonidina, a través de un estudio cruzado a doble ciego. Observaron cómo ambos fármacos reducían significativamente los SAN, siendo la clonidina capaz de reducir en mayor medida el "deseo" de tabaco, aumentando las tasas de éxito en el tratamiento a corto

plazo (3 semanas). Del mismo modo, Ornish et al⁷², en un estudio aleatorio, controlado y doble ciego, en el que utilizaron placebo frente a parches de clonidina, confirmaron que esta última mejoraba la ansiedad, así como, a corto plazo, algunos de los síntomas del SAN. Un nuevo ensayo, realizado por Glassman et al⁷⁵ en 1988, en el que administraron una tableta de 50 ng de clonidina los 3 días previos al cese tabáquico, dosis que se aumentó progresivamente hasta 200 ng/día para posteriormente reducirla durante las 12 semanas siguientes al cese, demostraron cómo con la clonidina se obtenían mejores resultados en el proceso de deshabituación tabáquica, tanto a corto como a largo plazo. Al cabo de 6 meses el 27% de los sujetos tratados con clonidina permanecían abstinentes frente al 5% de los pacientes tratados con placebo, sorprendiendo el hecho de obtenerse resultados significativamente superiores en las mujeres. Es de destacar que todos los datos subjetivos fueron confirmados con los valores en suero de cotinina.

Covey y Glassman⁷⁶, a través de un metaanálisis, analizaron 9 ensayos doble ciego con el fin de determinar la eficacia de la clonidina en el proceso de deshabituación tabáquica, llegando a las siguientes conclusiones. La abstinencia fue superior en los pacientes tratados con clonidina, en relación con los tratados con placebo (el 31% con clonidina frente al 21% con placebo). Los sujetos a los que se administró clonidina en forma de parches transdérmicos tuvieron menos efectos secundarios. Finalmente, en cuanto a la posible relación entre la eficacia del tratamiento en la deshabituación tabáquica con clonidina y el sexo, en tres de los cuatro estudios analizados se obtuvieron resultados significativos a favor de la utilización de la clonidina únicamente en la deshabituación de las mujeres fumadoras. Es de destacar que posteriores estudios a este respecto no han dado resultados tan concluyentes.

Según Emmet et al⁶¹, la combinación de TSN y clonidina debería aumentar las tasas de abstinencia, dado que el TSN puede reducir o prevenir los síntomas comportamentales del síndrome de abstinencia y, por otro lado, la clonidina puede tratar el deseo por los cigarrillos y algunos síntomas de SAN. Actualmente, sólo algunos artículos anecdóticos indican que la combinación de chicles de nicotina con parches de clonidina puede aumentar las tasas de éxito y la aceptación de los programas de deshabituación⁷⁷. Esta combinación debería validarse mediante ensayos aleatorios controlados con placebo en pacientes con consumo, al mismo tiempo, de diferentes tipos de fármacos. Benowitz y Peng⁶⁹ proponen comenzar con 100 ng dos veces al día, hasta un máximo de 400 ng al día, iniciándose la administración 2 o 3 días antes del cese y continuándola durante 3 o 4 semanas. Estos mismos autores afirman que la clonidina no puede considerarse, en el momento actual, una terapia de primera línea en la deshabitualización tabáquica.

Mecamilamina

La mecamilamina es un lípido soluble y penetra fácilmente en el cerebro, con acción bloqueadora de los receptores nicotínicos centrales y periféricos. Por ello

bloquea los efectos de la nicotina y, en consecuencia, reduce la satisfacción y otros efectos del consumo de tabaco⁶⁹.

Entre las complicaciones que implica su uso se incluyen la hipotensión ortostática, el íleo y la retención urinaria. Cuando se utilizó este fármaco a altas dosis (alrededor de 20 mg/día), aparecieron efectos secundarios debidos al bloqueo ganglionar, como los calambres abdominales, el estreñimiento y la retención urinaria⁶¹. Por otro lado, existe teóricamente el riesgo de que este antagonista, al bloquear los efectos de la nicotina, precipite la aparición del SAN y no sea, por tanto, óptima su utilización cuando se deja de fumar bruscamente, como es lo habitual. Existe, además, la duda sobre qué grado de cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes es esperable en un tratamiento como éste²³. La mecamilamina se ha estudiado únicamente en pequeños ensayos, entre los que destacan los realizados por Tennant et al⁷⁸. Estos investigadores utilizaron la mecamilamina acompañada del consejo médico como terapia de deshabituación tabáquica. Obtuvieron resultados muy esperanzadores, logrando una importante disminución del deseo por los cigarrillos, así como abstinencias a las 2 semanas de tratamiento de casi un 50%⁷⁸⁻⁸⁰. Rose et al⁸¹, en su estudio realizado a doble ciego y controlado, demostraron que la terapia que combina parches de nicotina con mecamilamina produce una tasa de abstinencia significativamente más alta que aquella que utiliza sólo parches, tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento.

Rose y Levin⁸² creen que bajas dosis de mecamilamina combinadas con TSN pueden producir un efecto sinérgico en la deshabituación. Ambos ocuparían el receptor, atenuando, por un lado, el deseo de fumar y, por otro, el SAN. Para poder confirmar esta idea se están llevando a cabo estudios controlados y patrocinados por la Food and Drug Administration (FDA) con el fin de evaluar la eficacia de esta combinación. La mecamilamina podría ser útil en los fumadores reincidentes⁷⁸, pero todavía no se ha estudiado suficientemente en ellos. Los datos son limitados y la eficacia en el abandono tabáquico podría ser más aparente en un plazo más largo que 6 semanas^{78,79,83}. Debe seguir investigándose en este grupo terapéutico, pues en este momento se trata de una de las alternativas más esperanzadoras al TSN.

Antidepresivos

En el momento actual el uso de los antidepresivos en el tratamiento del tabaquismo ha adquirido protagonismo debido a que, en 1990, Glass⁸⁴ demostró que los fumadores sufrían más episodios de depresión que los no fumadores. Un año después, Hall et al⁸⁵ objetivaron que, durante el proceso de cese del tabaquismo, el 35% de los pacientes sufría un cuadro depresivo. Afirmaron que puede ser una de las causas de las frecuentes recaídas de los fumadores. Según el Cochrane Tobacco Addiction Group, de la Cochrane Library²⁰, todavía no hay suficiente evidencia para recomendar los antidepresivos como primera línea de tratamiento en la deshabituación tabáquica, respecto al tratamiento con nicotina. Sin em-

bargo, se considera que debería tener un importante papel en los fumadores en los que han fallado otros tratamientos.

1. *Hidrocloruro de bupropión*. Representa el primer tratamiento farmacológico no nicotínico aprobado, como tal, por la FDA para la dependencia y deshabitación del tabaquismo^{86,87}, aunque previamente había sido propuesto, en 1992, e indicado, en 1994, por Ferry. Éste realizó dos trabajos inicialmente, el primero con 42 varones fumadores a los que administró 300 mg al día de bupropión, y el segundo en 190 fumadores, sin antecedentes de depresión y a quienes administró una dosis de 300 mg al día durante 4 semanas^{88,89}.

La anfebutamona o hidrocloruro de bupropión de liberación sostenida (SR) es un antidepresivo perteneciente al grupo de los antidepresivos de segunda generación, con efectos o actividad noradrenérgica y dopaminérgica, es decir, estructuralmente es una aminocetona relacionada con las fenetilaminas y parecida al dietilpropión (fármaco anorexígeno)^{62,69}.

El mecanismo exacto de acción del bupropión en el tratamiento del tabaquismo se desconoce. No obstante, existen varias teorías que intentan explicar su efectividad en dicho tratamiento. Así, se conoce que tanto el bupropión-SR como su principal metabolito, el hidroxibupropión, inhiben la absorción neuronal de serotonina, noradrenalina y dopamina, incrementando los valores de dichas sustancias en las sinapsis neuronales de los núcleos *accumbens* y *coeruleus*^{90,91}. Según otra de las teorías, el bupropión actuaría de un modo indirecto, al evitar una importante ganancia de peso, lo que comportaría un estado de depresión en determinados pacientes y una mayor probabilidad de volver a fumar⁹². También se han formulado conjeturas sobre el hecho de que los fumadores tienen una probabilidad superior de presentar una historia de depresión mayor que los no fumadores^{85,93}. La nicotina podría actuar como un antidepresivo en dichos pacientes^{74,94}, dado que esta sustancia activa el sistema nervioso central liberando noradrenalina^{95,96}, dopamina^{97,98} y serotonina en el cerebro. Esta acción es similar a la de los antidepresivos. Del mismo modo, es capaz de reducir la monoaminoxidasa B, efecto que podría tener también consecuencias antidepresivas⁹⁹. El bupropión inhibe la captación neuronal de noradrenalina y de dopamina, pero no tiene efecto sobre la serotonina¹⁰⁰, por lo que sus actividades noradrenérgicas o dopaminérgicas podrían ser las responsables de su eficacia en el cese tabáquico. La actividad noradrenérgica afecta a áreas del cerebro que tienen que ver con las propiedades de refuerzo de adicción a drogas, y la dopaminérgica afecta al SAN⁹⁰. En el estudio de Hurt et al⁸⁷ no se observaron efectos del bupropión sobre la depresión, medida mediante el Beck Depression Inventory, por lo que es improbable que el mecanismo por el que el bupropión es eficaz se deba a su efecto antidepresivo. No obstante, dado que se excluyó del estudio a los pacientes con depresión menor, es necesario seguir investigando sobre el mecanismo de acción del bupropión en el tratamiento del tabaquismo.

La máxima concentración plasmática se consigue a

las 3 h de iniciar el tratamiento oral con 150 mg de bupropión. Se metaboliza en tres metabolitos activos (hidroxibupropión, treohidroxibupropión y eritrohidroxibupropión), eliminándose por vía renal menos del 0,6%⁴⁹. Debe evitarse su uso en los pacientes con anorexia y bulimia, en casos de alcoholismo, de traumatismo craneoencefálico (TCE) o cuando hay antecedentes de crisis convulsivas^{87,92,100}.

La dosis de bupropión recomendada por Hurt et al⁸⁷ es de 300 mg al día, administrada en dos dosis de 150 mg. Con esta dosis fue con la que se obtuvieron mejores tasas de abstinencia, así como un menor aumento de peso. El inicio del tratamiento farmacológico debe realizarse al menos 7 días antes de la fecha fijada para dejar de fumar, dado que el bupropión no alcanza valores estables en plasma hasta pasados al menos 8 días de la administración del fármaco, comenzándose con una dosis de 150 mg diarios los tres primeros días, para posteriormente pasar a 150 mg cada 12 horas^{86,101}. Aunque la duración ideal del tratamiento todavía está por determinar, por un lado debe tenerse en cuenta que tratamientos de más de 8 semanas con sustitutivos de la nicotina no parecen aumentar su eficacia¹⁰². Por otro lado, debe considerarse que el bupropión utilizado como antidepresivo o como tratamiento del dolor crónico se prescribe durante meses. Por todo ello, todavía debe seguir investigándose sobre la duración idónea de este tratamiento⁸⁶. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, insomnio (34,6-42,4%), rinitis, sensación de boca seca (12,8-13,1%), ansiedad, mareos, riesgo de crisis convulsivas y reacciones alérgicas^{86,87,100}.

Con el uso de bupropión aislado en el tratamiento del tabaquismo, Hurt et al⁸⁷ obtuvieron tasas de abstinencia al año del 22,9 frente al 12,4% del placebo, produciéndose una ganancia de peso un 50% inferior a la lograda con placebo (1,5 frente a 2,9 kg). Con todo ello, dichos autores concluyen que el bupropión es efectivo en el tratamiento del tabaquismo, acompañándose además de una menor ganancia de peso⁸⁷. Este último factor debe tenerse en cuenta en el proceso de deshabitación tabáquica, dado que son muchos los fumadores que no se atreven a dejar el tabaco por miedo a aumentar de peso, especialmente las mujeres¹⁰³. Asimismo, la ganancia de peso puede ser el desencadenante de una depresión que provoque la recaída en el consumo de tabaco^{92,104,105}. Posteriormente, en 1999, Jorenby et al¹⁰⁰ analizaron a 893 fumadores en los que, además del efecto del bupropión, se evaluó el de TSN-parche, bien aislados o bien asociados. Consideraron cuatro grupos: al primero le administraron placebo; al segundo, únicamente TSN-parche; al tercero, bupropión (300 mg al día), y al cuarto, TSN-parche más bupropión. Realizaron controles a las 10, 12, 26 y 52 semanas del cese y al año. Los pacientes con tratamiento activo presentaron resultados mejores y significativos que los tratados con placebo. Los resultados fueron grupo placebo: 5,6%; TSN-parche: 9,8%; bupropión: 18,4%, y TSN-parche más bupropión: 22,5%.

Prochazka¹⁰⁶ estimó que un programa de tratamiento combinado con bupropión durante 12 semanas cuesta unos 600 dólares y que consigue un porcentaje de ceses

al año del 25 al 30%. En un reciente estudio realizado en Estados Unidos por Nielsen y Fiore¹⁰⁷, basado en el análisis de árboles de decisión según el modelo de 1999 de McGhan y Smith, en el que se calcula el tratamiento óptimo según su coste-beneficio se concluye que el empleo de bupropión (300 mg al día durante 9 semanas con un coste de 338 dólares) en campañas de cese del tabaquismo puede ahorrar grandes cantidades de dinero a la empresa, y es una intervención con una mejor relación coste-beneficio que el empleo del parche de nicotina. Por muy elevado que sea el coste-beneficio, calculado mediante técnicas de análisis económico, que presente cualquier terapia empleada en el cese del tabaquismo, ésta es siempre menor que las consecuencias-complicaciones y gastos derivados de la persistencia en su consumo^{10,108}.

2. *Nortriptilina*. Es un antidepresivo tricíclico cuyo metabolito activo es la amitriptilina, que se comporta como un inhibidor de la noradrenalina, aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado⁶⁰. Parece ser que presenta efectos similares a los conseguidos con el bupropión⁶⁹. La dosificación en el tratamiento del tabaquismo es de 25 mg cada 8 h durante 12 semanas, recomendándose iniciarlo con 25 mg durante 3 días, continuar con 50 mg durante 4 días y, finalmente, durante el tiempo restante continuar con 75 mg al día. La nortriptilina, en el estudio de Humfleet et al¹⁰⁹ de 1996, en unos 200 fumadores, fue capaz de duplicar las tasas de abstinencia tabáquica, tanto en pacientes con depresión como sin ella¹⁰⁹. Asimismo, al analizar lo que sucedía en 119 fumadores sin historia de depresión, se obtuvieron índices de abstinencia a los 3 meses de seguimiento tras el cese del 52 frente al 35% en el grupo de placebo, y al año del 31 frente al 21%, respectivamente. Prochazka et al¹¹⁰, en 1998, en un estudio de 214 fumadores, a los 6 meses del tratamiento obtuvieron ligeros pero significativos beneficios con respecto al placebo (el 14 frente al 3%; $p = 0,003$).

3. *Doxepina*. Es un antidepresivo tricíclico²², cuyo mecanismo de acción no está definitivamente aclarado. La hipótesis más aceptada es que realiza sus acciones clínicas previniendo la desactivación de la noradrenalina mediante su recaptación en las terminaciones nerviosas. Su uso en el tratamiento del tabaquismo se basa en la posible relación existente entre el consumo de tabaco y la depresión⁵⁸, así como en el hecho de que los síntomas del SAN son similares a los de la depresión¹¹¹. La dosificación habitual es de 50 mg cada 8 h, unas 3 semanas antes del cese, continuando con la misma dosificación unas 4 semanas más⁶⁹. Edwards et al¹¹², en 1989, realizaron un estudio a doble ciego en el que compararon la efectividad de la doxepina frente a placebo en el tratamiento del tabaquismo. Obtuvieron un 78% de abstinencias a las 9 semanas en los pacientes tratados con doxepina frente al placebo. No obstante, debe tenerse en cuenta que el tamaño del grupo experimental fue muy pequeño ($n = 19$), por lo que únicamente puede considerarse un trabajo preliminar. Aunque se ha demostrado eficaz para controlar los síntomas de abstinencia, así como el *craving* por los cigarrillos^{113,114}, se

deberían realizar más estudios aleatorios y doble ciego que confirmasen estos datos y valorasen sus propiedades farmacológicas en el tratamiento de hábito tabáquico con doxepina, en cuanto a su poder ansiolítico y antidepresivo, doble circunstancia que podría hacer de esta sustancia un arma importante en el tratamiento de tan nocivo hábito.

4. *Fluoxetina*. Es un fármaco antidepresivo no tricíclico empleado en el tratamiento del tabaquismo en la década de los ochenta, que se ha demostrado eficaz para tratar a los fumadores con depresión que quieren dejar de serlo, no así en los fumadores no depresivos^{115,116}. Su mecanismo de acción parece estar relacionado con la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (ISRS) por las neuronas del sistema nervioso central. Su metabolismo se realiza en el hígado y su eliminación es renal⁶⁹. Mientras que se utiliza, ayuda a controlar la ganancia de peso, pero una vez que se abandona se pierde el control del mismo^{115,116}.

La dosificación recomendada es de 40 a 60 mg cada 24 h durante 10 semanas. Benowitz y Peng⁶⁹ afirman que puede tener una ligera utilidad en la deshabitación, pero los resultados no son consistentes.

5. *Moclobemida*. El papel que podrían desempeñar los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en el tratamiento del tabaquismo fue propuesto por Fowler et al en 1996⁹⁹. Es conocido que, en ocasiones, durante la fase de abandono del consumo de tabaco se produce un aumento de los valores de MAO, que pueden desencadenar cuadros de depresión^{60,117}. La moclobemida es un antidepresivo que actúa sobre el sistema neurotransmisor cerebral monoaminérgico mediante una inhibición selectiva y reversible de la MAO de la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, lo cual conduce a un aumento de las concentraciones extracelulares de estos transmisores neuronales. Tras su administración oral, la moclobemida se absorbe por completo desde el tubo digestivo hacia la circulación portal. Se metaboliza en el hígado en el 99% y, posteriormente, se elimina rápidamente por vía renal. La dosificación recomendada es de 400 mg al día una semana antes del cese, 400 mg al día durante 4 semanas y finalmente 200 mg diarios durante otras 4 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos del sueño, los vértigos, las náuseas, las cefaleas e, incluso en ocasiones, la confusión.

Según el estudio de 1995 de Berlin et al¹¹⁸, la moclobemida demostró ser más eficaz que el placebo, tanto a corto plazo (el 48 frente al 27%) como a largo plazo (el 25 frente al 16%), para el cese del tabaquismo, pero no se validaron los resultados con la realización de técnicas fisiológicas.

Ansiolíticos

No están comercializados de modo específico como fármacos para la deshabitación del tabaquismo.

Clorhidrato de buspirona. El clorhidrato de buspirona es un ansiolítico química y farmacológicamente no benzodiazepínico¹¹⁹, con capacidad de fijarse a los receptores dopaminérgicos D2 y de unirse a los recepto-

res 5-HTA-1 α presinápticos de neuronas serotoninérgicas de rafe. En consecuencia, la activación de estos últimos receptores puede ser la causa del bloqueo de la actividad serotoninérgica en el sistema límbico⁶⁹. Basa su efectividad en el tratamiento del tabaquismo en el hecho de que muchos pacientes fuman para conseguir tranquilizarse¹²⁰. Dado el bajo poder adictivo de la bupirona^{22,109,121}, así como la escasez de efectos secundarios¹²² (mareos, nerviosismo, insomnio y cefalea) y su buena tolerancia²², cabe pensar que podría utilizarse en el tratamiento del SAN.

La dosificación es de 5 mg cada 8 h durante una semana, para seguir con 10 mg cada 8 h durante tres semanas. El tratamiento debe administrarse 3 semanas antes del cese. Su tolerancia suele ser buena²², aunque presenta algunos efectos secundarios, entre los que destacamos¹²² mareos, nerviosismo, insomnio y cefalea.

Se ha publicado estudios con resultados muy diversos, y hasta en ocasiones contradictorios, en cuanto a su eficacia en el tratamiento del tabaquismo. Así, Robinson et al¹²³, en un estudio controlado a doble ciego con placebo, en el que administraron 30 mg/día de bupirona a 54 fumadores, 3 semanas antes del cese tabáquico, no encontraron mejorías significativas en cuanto a los síntomas del SAN con relación al grupo placebo. Lo mismo sucedió en el estudio de Schneider et al¹²⁴. Sin embargo, en el estudio realizado por Hilleman et al¹²⁵ se concluye que la bupirona es capaz de mejorar la mayor parte de los síntomas del SAN a corto plazo.

Hilleman et al¹²⁶ realizaron, en 1994, un estudio comparativo de la eficacia del TSN-parche a dosis fijas (21-22 mg/día durante 6 semanas) con el TSN-parche a dosis progresivamente decrecientes (21-22 mg al día durante 4 semanas, 14 mg al día otras 4 semanas y 7 mg diarios durante 4 semanas) y con bupirona (5 mg cada 8 h durante 7 días y después 10 mg diarios durante 21 días, administrada 21 días antes del cese y que se continuó los 7 días posteriores a éste). Observaron cómo las tres terapias eran igualmente seguras y eficaces en el tratamiento del tabaquismo cuando se combinaban con técnicas de modificación de la conducta. Estudios posteriores, como los llevados a cabo por Schneider et al¹²⁴ en 1996 y Cinciripini et al¹²⁷ en 1995, demuestran la eficacia del tratamiento con bupirona en el cese tabáquico, siendo su principal efecto controlar determinados síntomas del SAN, fundamentalmente la ansiedad, por lo que estará especialmente indicada en los pacientes que presenten altos índices de ansiedad. Benowitz y Peng⁶⁹ no justifican su empleo como fármaco de primera línea en el cese del tabaquismo, si bien puede recomendarse en los fumadores con alto grado de ansiedad.

Terapéutica genética

Su misión es adaptar los conocimientos existentes sobre la neurobiología de la adicción a la nicotina y transformarlos en tratamientos adecuados en la deshabituación tabáquica. Uno de sus métodos terapéuticos es la inmunoterapia, consistente en la inducción de anticuerpos a la nicotina mediante la vacunación previa con moléculas de nicotina que están unidas a un antígeno, el

cual está formado por la proteína de la toxina B del cólera junto a un compuesto de hidróxido de aluminio. Con ello se estimula el sistema inmune y se bloquea la nicotina circulante antes de que llegue a los receptores específicos. Este mecanismo de acción es similar al que sucede con la administración de cocaína¹²⁸.

Este método está basado en los trabajos realizados en animales de experimentación por Hieda et al¹²⁹ en 1997, y por Keyler et al¹³⁰ en 1999, consistentes en la administración de anticuerpos que bloquean el acceso plasmático y/o la acción de la nicotina sobre los receptores correspondientes. Sin embargo, dicho método se encuentra en fase de experimentación animal, aunque el equipo del Dr. Shields de Cambridge está investigando su aplicación al ser humano.

Recomendaciones para la aplicación de un protocolo escalonado de tratamiento farmacológico para la deshabituación tabáquica

Se publica gran cantidad de artículos sobre el tratamiento del tabaquismo. No obstante, los resultados terapéuticos son mínimos, lo que lleva a plantear la necesidad de valorar un enfoque más complejo del problema huyendo, en algunos casos, de los planteamientos actuales. Es necesario realizar una continua actualización de esfuerzos y recursos económicos. Para ello, se han elaborado guías y recomendaciones prácticas para la correcta orientación y realización de la deshabituación tabáquica^{6-11,131}.

Hasta hace poco tiempo, el TSN era la única alternativa farmacológica posible en el proceso de deshabituación tabáquica. Sin embargo en los últimos años y gracias a los conocimientos actuales sobre la neurobiología de la adicción a la nicotina y/o a otras drogas, se están planteando tratamientos farmacológicos no nicotínicos (TNN) como una alternativa con cierta eficacia en el cese del tabaquismo, bien de forma única o asociados a técnicas psicológicas de modificación de la conducta de forma individual o en grupo. En el estudio de Sylagy et al²⁰ la *odds ratio* para la abstinencia al comparar el TSN con el grupo control fue de 1,72 (1,6-1,84). Si se analizan por separado las diferentes formas de presentación, resulta del 1,63 para el TSN-chicle, del 1,77 para el TSN-parche, del 2,27 para el TSN-nebulizador, del 2,08 para el TSN-inhalador bucal y, finalmente, del 1,73 para el TSN-tableta sublingual. Estos porcentajes de éxitos en el cese del tabaquismo con TSN se incrementan en un 6% si, además, se asocia una prescripción médica y en un 8% si se realiza una terapia psicológica conductual¹⁰.

A partir de los resultados analizados, la AHRQ ha clasificado a los fármacos empleados en el tratamiento de la deshabituación tabáquica en fármacos de primera línea (las diferentes formas de TSN comercializadas, además del antidepressivo tricíclico bupropión) y fármacos de segunda línea (nortriptilina, clonidina, mecamilamina)¹³¹. La elección de un fármaco de primera línea, cualquier forma de TSN o del TNN-bupropión, debe efectuarse según la experiencia del médico en el manejo del fármaco elegido, en la contraindicación para el em-

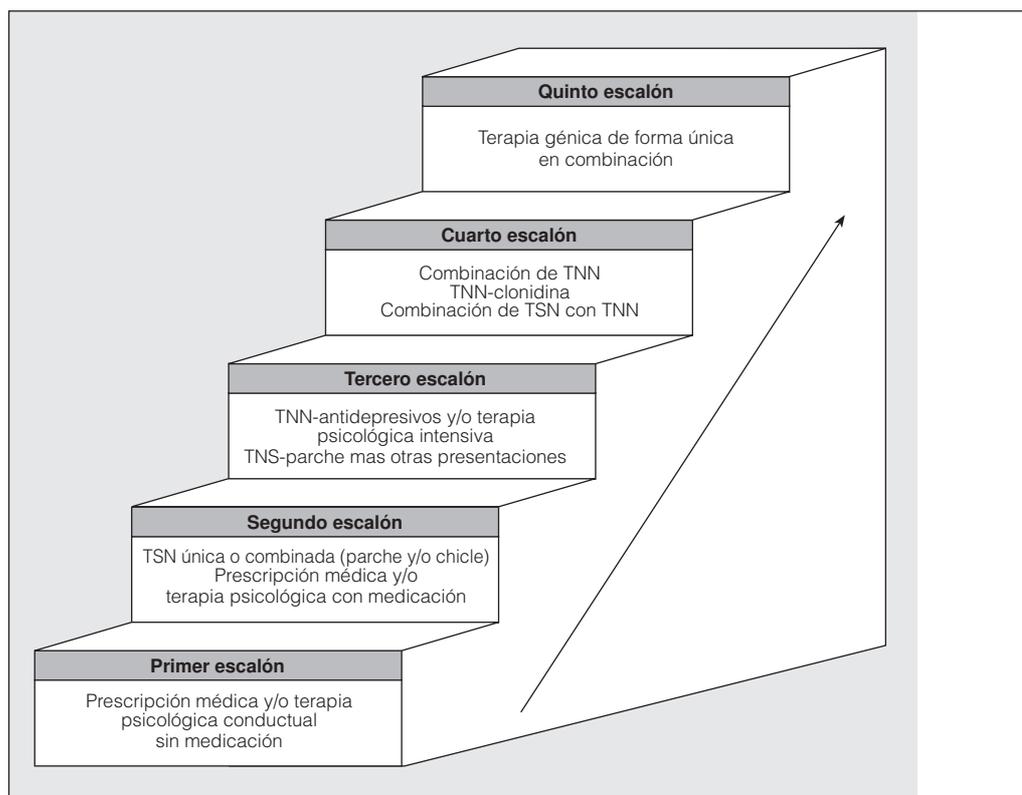


Fig. 1. Deshabituación tabáquica: algoritmo de actuación.

pleo de uno u otro, en las características psicológicas del paciente (estado de depresión, incremento del peso, etc.), y finalmente a la preferencia y a las experiencias previas que el paciente tenga¹³¹. Cómo se ha comprobado previamente y en atención a las afirmación de Covey et al⁶⁰, la combinación de TSN con TNN ha demostrado suficientemente su eficacia, por lo que la siguiente alternativa puede estar incluso en la administración de más de un fármaco no nicotínico. Dicha combinación dependerá de las características físicas y psíquicas de cada paciente y de los resultados de intentos previos de cese. Así, un posible ejemplo puede ser el de un fumador con hipertensión arterial sistémica, cuadro depresivo y estado de irritabilidad, en el que podría ser adecuada la administración de clonidina y de un antidepresivo sedante. Pero en el momento actual y de acuerdo con la eficacia de los resultados basados en la evidencia obtenidos a partir de los diferentes tratamientos empleados en la deshabituación y ante el amplio y variado arsenal terapéutico disponible, es conveniente la realización de un protocolo escalonado de tratamiento, en atención a las propuestas iniciales⁶⁹, que nosotros hemos modificado y que, posteriormente, se verá nuevamente adaptado y actualizado en el transcurso de los años (fig. 1).

Dentro de este tratamiento farmacológico escalonado, un eslabón inicial o preventivo, esencial y básico por su importancia, estaría formado por programas preventivos estructurados y educación para la salud.

Un primer escalón sería el cese voluntario sin precisar medicación, que podría deberse a la simple prescrip-

ción médica o consejo médico o, incluso, a la terapia conductual simple sin fármacos.

Un segundo escalón constaría de esta misma prescripción médica, pero precisaría de la administración farmacológica tras valorar la dependencia nicotínica del paciente (a través de los diversos tests elaborados a tal efecto). En este caso inicial, podría ser el TSN en presentación única o en combinación de varios de ellos, como por ejemplo parche y/o chicle-tableta sublingual. Una alternativa, que cada vez tiene más relevancia como hemos visto previamente, es la administración de TNN-antidepresivo del tipo de bupropión, aunque precisa de la realización de más estudios para poder valorar su lugar exacto en la deshabituación tabáquica.

Un tercer escalón estaría formado por las terapias psicológicas intensivas (individual o grupal) con administración conjunta de fármacos. En este mismo escalón una segunda alternativa sería la combinación de TSN en presentación de parche, pero esta vez asociado a otras presentaciones de administración de nicotina (nebulizador o inhalador bucal); finalmente otra alternativa sería la combinación de TSN con TNN (bupropión o mecamilamina).

Un cuarto escalón consistiría en la administración de TSN a altas dosis o TSN para disminuir o reducir el consumo de tabaco a la mitad aproximadamente; una alternativa es la administración en determinados pacientes de TNN en presentación única empleando fármacos que actúan sobre los receptores nicotínicos (clonidina o mecamilamina) o antidepresivos como la nortriptilina. Incluso probar la administración de una combinación de varios TNN.

Finalmente, un quinto escalón estaría formado por el empleo de las formas terapéuticas que se encuentran en período de investigación y que posiblemente dentro de unos años seran una alternativa terapéutica real. Entre ellas destaca la terapia génica, no pudiéndose precisar si se utilizará de modo único o en combinación con las terapias actuales existentes.

Es importante recordar que, en la medida que sea posible, hay que dar a los fumadores la opción o posibilidad de elegir entre la medicación más adecuada. Esta a su vez dependerá de las preferencias y expectativas del propio individuo, así como de determinados factores, como la facilidad de la vía de administración, la complacencia, la existencia o no de comorbilidad psiquiátrica y/o sistémica, y la valoración de las posibles precauciones y/o efectos secundarios detectados con cada tipo de presentación.

BIBLIOGRAFÍA

- Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268-1278.
- Ramstrom LM. Prevalence and other dimensions of smoking in the world. En: Bollinger CT, Fagstrom KO, editores. *The tobacco epidemic*. Respir Res Basel Karger, 1997; 28: 64-77.
- Prabhat JHA, Chaloupka FJ, Brown P, Nguyen S, Severino-Márquez J, Van der Merwe R et al. *Curbing the epidemic. Governments and the economics of tobacco control*. Washington DC: World Bank, 1999.
- Centers for Disease Control and Prevention. State specific prevalence of cigarette smoking among adults and children's and adolescents' exposure to environmental tobacco smoke-United States, 1996. *MMWR* 1997; 46: 1038-1043.
- Muñiz J. Consumo de tabaco en la población española. En: Becoña E, editor. *Libro Blanco sobre el Tabaquismo en España*. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Barcelona: Glosa, 1998; 15-30.
- Pérez Trullén A, Marrón R. Guías prácticas de deshabituación tabáquica: ¿qué son, por qué y cómo utilizarlas? *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 84-88.
- Jiménez C, Solano S, González de Vega JM, Ruíz MJ, Ramos A, Barrueco M et al. *Tratamiento del tabaquismo*. En: Caminero JA, Fernández L, editores. *Recomendaciones SEPAR*. Barcelona: Doyma S.A., 1998; 421-436.
- Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG, Resnick MP, Rock N, Ziedonis D. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153: S1-S31.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SC et al. *Smoking cessation: clinical practice guideline*, n.º 18. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, 1996. Publication n.º 96-0692.
- Raw M, McNeill A, West R. *Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions*. *Thorax* 1998; 52 (parte 1): S1-S19.
- Parrot S, Godfrey Ch, Raw M, West R, McNeill A. *Guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation interventions*. *Thorax* 1998; 52 (parte 2): S1-S39.
- Pérez Trullén A, Clemente L. ¿Cómo ayudar a sus pacientes a dejar de fumar? Barcelona: Grafos S.A., 1997.
- Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco: farmacología de la nicotina. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 101-108.
- Pérez Trullén A, Clemente L, Carreras JM, Marrón R, Rubio E, Montañés C. *Tratamiento farmacológico del tabaquismo con sustitutivos de la nicotina*. *Aten Farm (Eur J Clin Pharm)* 1999; 1: 252-262.
- Bayot A. Eficacia de la farmacoterapia en la eliminación del tabaquismo. *Rev Esp Drogodep* 1995; 20: 177-196.
- Johnston LM. Tobacco smoking and nicotine. *Lancet* 1942; 2: 742.
- Ferno O, Lichtneckert S, Lundgren E. A substitute for tobacco smoking. *Psychopharmacology* 1973; 31: 201-204.
- Clemente L, Pérez Trullén A, Carreras JM. *Tratamiento farmacológico del tabaquismo*. FMC 1998; 5: 329-336.
- Hughes J, Miller S. Nicotine gum to help stop smoking. *JAMA* 1984; 252: 2855-2858.
- Sylagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. *Cochrane Tobacco Addiction Group*. The Cochrane database of systematic reviews. The Cochrane Library, 2000, issue 3.
- Jarvis MJ, Russell MAH. *Treatment for the cigarette smoker*. *Int Rev Psychiatr* 1989; 1: 139-147.
- Baos V. *Guía de uso de los medicamentos en Atención Primaria*. Madrid: EdiDe, 1996.
- Pardell H, Saltó E, Salleras LL. *Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo*. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1996.
- Tonnesen P, Frid V, Henisen M. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318: 15-18.
- Hughes J, Hatsukami D, Skoggg. Physical dependence on nicotine gum. *JAMA* 1986; 255: 3277-3279.
- Hughes J, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatr* 1986; 43: 289-294.
- West R, Jarvis M, Russell M, Carruthers M, Feyerabend C. Effects of nicotine replacement on the cigarette withdrawal syndrome. *Br J Addict* 1984; 79: 215-219.
- Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-76.
- Hayek P, Jackson P, Belchen M. Long term use of nicotine chewing gum. *JAMA* 1988; 260: 1593-1596.
- Hurt RD, Dale LC, McClain FL, Eberman KM, Offord KP, Bruce BK et al. A comprehensive model for the treatment of nicotine dependence in a medical setting. *Med Clin North Am* 1992; 76: 495-514.
- Fagerström K. Efficacy of nicotine chewing gum: a review. En: Pomerleau OF, Pomerleau CS, editores. *Nicotine replacement in the treatment for smoking*. Nueva York: Alan R. Liss, 1988; 109-128.
- Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987; 2: 27-30.
- Cabezas C. *Deshabitación tabáquica, nuevas estrategias*. FMC 1994; 1: 19-32.
- Johnson RE, Stevens VJ, Hollins JF, Woodson GT. Nicotine chewing gum use in the outpatients care setting. *J Fam Pract* 1992; 34: 61-65.
- Monsó E, Rosell A, Pujol E, Ruiz J, Fabregat A, Morera J. Intervención mínima sobre tabaquismo en la consulta neumológica extrahospitalaria. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 12-15.
- Abelin T, Buehler A, Muller P, Vesanen K, Lmhof P. Controlled trial of transdermal nicotine patch in tobacco withdrawal. *Lancet* 1989; 1: 7-10.
- Daughton DM, Heatly SA, Predegarst JJ et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low intervention smoking cessation a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 749-752.
- Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation: six month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 3133-3138.
- Fiore MC, Jorenby DE, Baker T, Kenfor SL. Tobacco dependence and the nicotine patch, clinical guidelines for effective use. *JAMA* 1992; 268: 2687-2694.
- Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. *JAMA* 1994; 271: 1940-1947.
- Russell M, Jarvis M, Feyerabend C. A new age for snuff? *Lancet* 1980; 1: 474-475.
- Sneider MG. Nicotine therapy in smoking cessation pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 169-172.
- Schneider NG, Olmstead R, Mody FV et al. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction* 1995; 90: 1671-1682.
- Blondal T, Franzon M, Westin A. A double blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1585-1590.
- Sutherland G, Stapleton JA, Russel MAH et al. Randomised

- controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-329.
46. Russell MA, Jarvis MJ, Feyerabend C, Ferno O. Nasal nicotine solution. A potential aid to giving up smoking? *Br Med J* 1983; 286: 683-684.
 47. Russell M, Jarvis, Devitt G, Feyerabend C. Nicotine intake by snuff users. *Br Med J* 1981; 283: 814-817.
 48. Sylagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
 49. Stapleton JA, Sutherland G, Russell M. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long term follow up of randomised trial of nicotine nasal spray. *Br Med J* 1998; 316: 830-831.
 50. Sepkovic DW, Colosimo SG, Axellrad CM, Adams JD, Halley MJ. Delivery and uptake of nicotine from aerosol rod. *Am J Public Health* 1986; 76: 1343-1413.
 51. Russell MAH, Jarvis M, Sutherland G, Feyerabend C. Nicotine replacement in smoking cessation: absorption of nicotine from smoke-free cigarettes. *JAMA* 1987; 257: 3262-3265.
 52. Hjalmarson A, Wilsson F, Sjostrom L et al. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1721-1728.
 53. Schneider WD, Olmstead R, Wilsson F et al. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 1996; 91: 1293-1306.
 54. Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilson F. A double blind of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269: 1268-1271.
 55. Pharmacia and Upjohn. Summary of product characteristic for nicotine sublingual tablet 2 mg. 1998.
 56. Wallstrom M, Nilsson F, Hirsch JM. A double-blind, placebo controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10 (Supl 25): 440.
 57. Westman EC, Tomlin KF, Perkins Ch, Rose JE. Oral nicotine solution: a pilot study for smoking cessation. Duke and Durham VA Medical Center Nicotine Research Program, and Departments of Medicine and Psychiatry, Duke University Medical Center. Durham North Carolina. <http://www.globalink.org>.
 58. Clemente L, Pérez Trullén A, Carreras JM, Marrón R et al. Tratamientos farmacológicos del tabaquismo no nicotínicos. *Aten Farm (Eur J Clin Pharm)* 1999; 1: 357-367.
 59. Dorsey JL. Control of the tobacco habit. *Ann Intern Med* 1936; 10: 628-631.
 60. Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 17-31.
 61. Emmet W, Lee MD, Gilbert E, D'Alonzo DO. Cigarette smoking, nicotine addiction, and pharmacologic treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153: 34-48.
 62. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Pamplona: EUNSA, 1986.
 63. Sáenz JR, Esparza H. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 18: 125-133.
 64. Schwatz JL. Methods for smoking cessation. *Clin Chest Med* 1999; 12: 737-753.
 65. Martínez A. *Patología del consumo de tabaco*. Barcelona: GLOSA S.A., 1989.
 66. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. *Guía de prescripción*. Madrid, 1995.
 67. Grabowski J, Hall SM. *Pharmacological adjuncts in smoking cessation*. Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse 1985; 1-13. Monograph 53.
 68. Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. *Methods for stopping cigarette smoking*. *Ann Intern Med* 1986; 105: 281-291.
 69. Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation: mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13: 265-285.
 70. Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1982; 226: 864-866.
 71. Hughes JR. Clonidine, depression, and smoking cessation. *JAMA* 1988; 259: 2901-2902.
 72. Ornish SA, Zisook S, McAdams LA. Effects of transdermal clonidine treatment on symptoms associated with smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2027-2031.
 73. West R, Schneider N. Craving for cigarettes. *Br J Addict* 1987; 82: 407-415.
 74. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behavior* 1978; 3: 235-241.
 75. Glassman AH, Stetner F, Wals T et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. *JAMA* 1988; 259: 2863-2866.
 76. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991; 86: 991-998.
 77. Sees KL, Stalcup SA. Combining clonidine and nicotine replacement for treatment of nicotine withdrawal. *J Psychoactive Drugs* 1989; 21: 355-359.
 78. Tennant FS, Tarver AL. Withdrawal from nicotine using mecamylamine: comparison of three-week and six-week dosage schedules. En: Harris LS, editor. *Problems of drug dependence*. Bethesda, MD: NIDA Monograph 55, 1985; 291-297.
 79. Stoleman IP. Could nicotine antagonists be used in smoking cessation? *Br J Addict* 1986; 81: 47-53.
 80. Tennant FS, Tarver AL, Rawson RA. Clinical evaluation of mecamylamine for nicotine dependence. Bethesda, MD: NIDA Monograph 4. USDHHS, NIDA, 1984; 239-246.
 81. Rose JE, Behm FM, Westham EC et al. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.
 82. Rose JE, Levin ED. Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 41: 219-226.
 83. Russell MAH, Jarvis MJ. Theoretical background and clinical use of nicotine chewing gum. En: Grabowski J, Hall SM, editores. *Pharmacological adjuncts in smoking cessation*. Bethesda, NIDA, Monograph 53, 1985; 110-130.
 84. Glass RM. Blue mood, blackened lungs: depression and smoking. *JAMA* 1990; 264: 1583-1584.
 85. Hall SM, Muñoz R, Reus V. Smoking cessation, depression and dysphoria. *NIDA Res Monograph* 1991; 105: 313-313.
 86. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1-14.
 87. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
 88. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13: 249.
 89. Anfebutamona para dejar de fumar. *Med Letter (ed. esp.)* 1997; 20: 89-90.
 90. Ascher JA, Cole JO, Colin JN et al. Bupropion a review of its mechanisms of antidepressant activity. *J Clin Psychiatr* 1995; 56: 395-401.
 91. *Physicians Desk Reference* (51.^a ed.). Montvale, NJ: Medical Economics Co., 1997.
 92. Lief HI. Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation. *Am J Psychiatr* 1996; 153: 442.
 93. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-1549.
 94. Hughes JR. Dependence potential and abuse liability of nicotine replacement therapies. En: Pomerleau C, editor. *Progress in clinical evaluation*. Nueva York: Alan R. Liss, 1988; 261: 277.
 95. Wise RA. Brain neuronal systems mediating reward processes. En: Smith JE, Lanc JC, editores. *Neurobiology of opiate reward mechanisms*. Nueva York: Elsevier Biomedical Press, 1983; 405-438.
 96. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (8.^a ed.). Nueva York: Pergamon Press, 1988.
 97. 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 USA* 1988; 85: 5274-5278.
 98. Clarke PB. Nicotine dependence-mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1993; 59: 83-95.
 99. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379: 733-737.
 100. Jorenby DE, Leischow SJ, Nide M et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.

101. Ferris RM, Cooper BR. Mechanism of antidepressant activity of bupropion. *J Clin Psychiatr Monogr* 1993; 11: 2-14.
102. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. *JAMA* 1994; 271: 1940-1947.
103. Klesges RC, Somes GW, Pascale R et al. Knowledge and beliefs regarding the consequences of cigarette smoking and their relationships regarding to smoking status in a biracial sample. *Health Psychol* 1988; 7: 387-401.
104. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatr* 1990; 31: 350-354.
105. Shiffman S. Relapse following smoking cessation: a situational analysis. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 71-86.
106. Prochazcka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000; 117: 169S-175S.
107. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch or both for smoking cessation. *Pred Med* 2000; 30: 209-216.
108. Pérez Trullén A, Sánchez Agudo L. Guías prácticas de deshabituación tabáquica: ¿análisis coste-efectividad? *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 89-94.
109. 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 th Annual Scientific Meeting, of the College on Problems of Drug Dependence, Inc. NDA Res Monogr* 162. Washington, DC: Government Printing Office, 1996; 334 [resumen] (DHHS publication n.º [ADM] 96-4116).
110. Prochazcka AV, Weaver MJ, Keller RT et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-2039.
111. Schwatz JL. Methods for smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12: 737-753.
112. Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatr* 1989; 146: 373-376.
113. Edwards NB, Simmons RC, Rosenthal TL et al. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatic* 1988; 29: 203-206.
114. Murphy JK, Edwards NB, Downs AD et al. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatr* 1990; 147: 1353-1357.
115. Niaura R, Goldstein MD, Depue J et al. Fluoxetine, symptoms of depression and smoking cessation. *Ann Behav Med* 1995; 17 (Supl): 61.
116. Spring B, Wuertman J, Wurtman R. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1181-1187.
117. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ et al. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 14065-14069.
118. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O et al. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 444-452.
119. Taylor DP. Buspirone a new approach to the treatment of anxiety. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1988; 2: 2445-2452.
120. Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami DK. Effects of abstinence from tobacco. En: Kozlowski L, Annis H, Cappel H et al, editores. *Research advances in alcohol and drug problems*. Nueva York: Plenum Press, 1990; 317-398.
121. Rickels K, Schweitzer E, Caanalsi Y, Case G, Chung H. Long term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatr* 1988; 45: 444-450.
122. Newton RE, Marunycz JD, Alderidge MT, Napoliello MJ. Review of the side effect profile of buspirone. *Am J Med* 1986; 80: (Supl 3-B): 17-21.
123. Robinson MD, Pettice YL, Smith WA, Cederstrom EA, Sutherland DE, Dais H. Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5: 1-9.
124. Schneider NG, Olmstead RE, Steimberg C, Sloan K, Daims RM, Brown HV. Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 568-575.
125. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Del Core MG, Sketch MH. Effect of buspirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. *Arch Intern Med* 1992; 152: 350-352.
126. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG. Comparison of fixed dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and buspirone in smoking cessation. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 22-24.
127. Cinciripini PM, Lapitsky L, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ, Van Vunakis H. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high-and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 182-191.
128. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Natural Med* 1996; 2: 1129-1132.
129. Hieda Y, Keyler DE, Vandervoort JT et al. Active immunization alters the plasma nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1076-1081.
130. Keyler DE, Hieda Y, St Petre J et al. Altered disposition of repeated nicotine doses in rats immunized against nicotine. *Nicotine*