

Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo

C.A. Jiménez-Ruiz, J.I. de Granda Orive, S. Solano Reina, F. Carrión Valero, P. Romero Palacios y M. Barrueco Ferrero

Área de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Introducción

En el momento actual, el tabaquismo es considerado como una enfermedad adictiva crónica capaz de causar la muerte prematura a más de la mitad de aquellos que la padecen^{1,2}. Los datos más recientes de nuestro país señalan que el tabaco mata cada año a 56.000 personas³. En este mismo estudio se identifica al tabaquismo como una de las principales causas de enfermedades respiratorias en España, causando el 87% de los cánceres de pulmón y el 93% de casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³.

Todos los médicos deben tener muy en cuenta dos importantes características del tabaquismo. Por un lado, que es la primera causa de muerte prematura en los países desarrollados, y, por otro, que es una adicción que comporta vulnerabilidad a la recidiva durante largo tiempo, lo cual avala su reconocimiento como enfermedad crónica^{1,3-5}. Por ello, los médicos están obligados a intervenir siempre sobre el tabaquismo de sus pacientes proporcionándoles el asesoramiento, el apoyo y el tratamiento farmacológico idóneos que les ayuden a abandonar definitivamente el consumo del tabaco. Los neumólogos, como profesionales sanitarios que atienden a pacientes portadores, en muchos casos, de enfermedades directamente relacionadas con el consumo del tabaco, tienen incluso una mayor responsabilidad en este aspecto.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) a través de su área de tabaquismo ha difundido distintas normativas y recomendaciones sobre cómo realizar este tipo de intervenciones y dónde llevarlas a cabo⁶⁻⁸. Otras sociedades científicas españolas han participado en estas recomendaciones o incluso han realizado las suyas propias⁸⁻¹⁰. Fuera de nuestras fronteras se han escrito un buen número de normativas y recomendaciones, basadas en la evidencia, para el tratamiento clínico de la adicción al tabaco^{1,11-15}. En todas ellas se proponen diferentes tipos de intervención, dependiendo de la mayor o menor motivación que el pa-

ciente tenga para hacer un serio intento de abandono del consumo del tabaco, y se determinan la eficacia y la eficiencia de las mismas siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia.

Como quiera que durante los últimos años han aparecido multitud de estudios y metaanálisis que han ido matizando cuáles son y cómo deben utilizarse los distintos tipos de tratamiento del tabaquismo que existen en el momento actual, el área de tabaquismo de la SEPAR ha querido realizar esta nueva normativa para el tratamiento de la dependencia al tabaco en fumadores que están dispuestos a realizar un serio intento de abandono. El principal objetivo que estas recomendaciones persiguen no es otro que el de suministrar a todos los médicos españoles, y sobre todo a los neumólogos, una información útil, segura y basada en la evidencia sobre los distintos tipos de tratamiento del tabaquismo, con el fin de procurarles una mayor eficacia en la ayuda a sus pacientes a dejar de fumar. A lo largo de estas páginas el lector encontrará una descripción de los tratamientos que deben ser ofrecidos a todos los fumadores que quieran dejar de serlo. Se especificarán su eficacia y su eficiencia, así como sus ventajas e inconvenientes. Al final del documento se han desarrollado dos apartados. En uno de ellos se establecen algunos criterios que deberían tenerse en cuenta antes de elegir e instaurar un determinado tratamiento. En el otro se considera el uso de los medicamentos para dejar de fumar en ciertas circunstancias especiales (embarazo, fumadores de menos de 10 cigarrillos diarios, reducción del daño, etc.).

Tratamiento del tabaquismo en fumadores dispuestos a realizar un serio intento de abandono

De acuerdo con las más recientes normativas sobre el tratamiento del consumo y de la dependencia del tabaco, se describen cuatro tipos de pacientes: no fumadores que nunca fumaron, no fumadores que lo dejaron recientemente, fumadores que no quieren dejar de serlo y fumadores que están dispuestos a realizar un serio intento de abandono¹. El tipo de intervención que el médico realice vendrá determinado por el grupo al que pertenezca el paciente. Todos los fumadores que quieran rea-

Correspondencia: Dr. C.A. Jiménez-Ruiz.
Unidad de Tabaquismo. Instituto de Salud Pública. Comunidad de Madrid.
Conde de Peñalver, 96. 28006 Madrid. España.

lizar un serio intento de abandono deben recibir dos tipos de intervención: una conductual, encaminada a combatir la dependencia psíquica que pudieran padecer, y otra farmacológica, para aliviar la dependencia física por la nicotina^{1,6,8-15}. A continuación desarrollaremos cada una de ellas.

Intervenciones conductuales

Los fumadores que estén dispuestos a realizar un serio intento de abandono deben recibir apoyo conductual. Dicho apoyo puede variar desde el simple consejo de abandono hasta intervenciones conductuales más complejas. A continuación comentamos algunas de ellas.

Intervención mínima. Todos los profesionales sanitarios deben identificar a los fumadores y proporcionarles asesoramiento sobre su tabaquismo y consejo de abandono. Es imprescindible que la determinación del estado de tabaquismo del paciente se incluya dentro del estudio del mismo como si de otro signo vital más se tratase, y todo fumador que acuda a cualquier consulta de un profesional sanitario reciba siempre un consejo serio, sencillo, corto y personalizado de abandono de consumo de tabaco^{1,6,8-15}. Este tipo de intervención, cuando es realizada por los médicos, produce un incremento pequeño pero significativo en el índice de abstinencia (*odds ratio* [OR] = 1,69; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,45-1,98). Esto supone una diferencia absoluta en dicho índice del 2,5% para el grupo de los que recibieron el consejo con respecto al del los que no lo recibieron^{16,17}. Además los metaanálisis llevados a cabo con estudios en los que la intervención era realizada por profesionales de la enfermería también mostraron un incremento significativo (OR = 1,50; IC del 95%, 1,29-1,73)^{18,19}.

La intervención mínima suministrada tanto por médicos como por profesionales de la enfermería, tanto en atención primaria como en atención especializada o en hospitales, se ha mostrado eficaz y eficiente, y su uso debe ser rutinario en la práctica clínica habitual¹⁶⁻²⁰.

Apoyo individual y grupal. Todos los fumadores que quieran realizar un serio intento de abandono deberían recibir apoyo conductual que les proporcionase la suficiente ayuda como para poder superar la dependencia psíquica, social y gestual que el consumo del tabaco pudiera ocasionarles. Este apoyo conductual puede ser ofertado tanto de forma individual como grupal, sin que hasta el momento se haya podido determinar una mayor eficacia de uno sobre otro (OR = 1,17; IC del 95%, 0,59-2,34, y OR = 1,33; IC del 95%, 0,83-2,13)²¹⁻²⁴.

El apoyo individual debe ser proporcionado en contactos cara a cara con el paciente de aproximadamente 5 a 10 minutos de duración, aunque la forma y el número de éstos puede variar entre los diferentes grupos. Es conveniente que este tipo de contactos vayan asociados a otros por vía telefónica: el establecimiento de una serie de llamadas a lo largo de la fase de abandono del consumo incrementa ligeramente la eficacia del apoyo

individual^{25,26}. A continuación se expone una propuesta de seguimiento para la oferta de este tipo de apoyo individual: durante la visita basal, en la que se establecerá el diagnóstico y el tratamiento del fumador, éste elegirá un día para dejar de fumar (día D). El seguimiento estará constituido por dos tipos de contactos: cara a cara (ocho visitas, repartidas de la siguiente forma: primera, segunda, cuarta, sexta, octava y duodécima semanas después del día D; sexto y duodécimo meses después del día D) y a través del teléfono (seis llamadas, repartidas de la siguiente manera: tercera, quinta, séptima y décima semanas después del día D; cuarto y quinto meses después del día D)^{7,8,25,26}.

No se ha establecido el número óptimo de sesiones que debe tener un tratamiento grupal, ni se sabe cuál es la duración más adecuada para cada una de ellas²⁶. No obstante, cuando el apoyo conductual es proporcionado mediante este tipo de intervención se sugieren de cuatro a ocho sesiones, de 10 a 30 minutos de duración cada una de ellas y con periodicidad semanal^{25,26}.

Durante la oferta de la intervención mínima, o incluso del apoyo individual y grupal, los profesionales sanitarios deben utilizar cualquier tipo de ayuda que pudiera incrementar la eficacia de esas intervenciones. Entre estas ayudas se han descrito las siguientes: utilización de materiales escritos de autoayuda, utilización del coxímetro, búsqueda de apoyo social, práctica de ejercicio físico, etc. El uso indiscriminado de material escrito de autoayuda no ha demostrado ninguna eficacia ni ningún tipo de incremento de la eficacia de estas intervenciones. Su utilización debe ser restringida al uso que de ellos hagan los profesionales sanitarios cuando proporcionan estas intervenciones^{27,28}. La utilización del coxímetro como apoyo biológico al consejo de abandono o a la terapia individual o grupal se ha mostrado eficaz sólo en fumadores con baja dependencia física²⁰. Por otro lado, se ha demostrado que las intervenciones diseñadas para mejorar el apoyo social de los fumadores que están intentando dejar de serlo (la ayuda prestada por su pareja) no incrementan el índice de abstinencia en éstos²⁹. No se ha encontrado que la práctica de ejercicio físico durante un programa de abandono de consumo de tabaco incremente la eficacia del mismo³⁰.

Tratamiento farmacológico

La recomendación número 2 de la guía práctica para el tratamiento del consumo y la dependencia del tabaco del servicio de salud pública de Estados Unidos establece que los fumadores que deseen dejar el tabaco deberán recibir tratamiento farmacológico cuya eficacia haya sido demostrada en los metaanálisis realizados^{1,15}. En esta guía se contemplan dos tipos de tratamiento farmacológico: de primera elección, considerados así porque tienen probada eficacia y producen escasos efectos adversos, y de segunda elección, porque su eficacia es más limitada y ocasionan más efectos adversos¹. Entre los primeros destacan varias formas de terapia sustitutiva con nicotina (chicles, parches, aerosol e inhalador bucal) y el bupropión. Entre los segundos, la clonidina y la nortriptilina¹. Con objeto de ser

prácticos, en este documento sólo comentaremos los tratamientos de primera elección que se han comercializado en nuestro país.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN). Se define como TSN la administración de nicotina a un fumador que quiere dejar de serlo por una vía distinta al consumo del cigarrillo y en una cantidad suficiente para aliviar el padecimiento de los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente como para causar dependencia³¹. Se han descrito varios tipos de TSN: chicles, parches, aerosol, inhalador bucal, pastillas sublinguales y pastillas para chupar. Con todas ellas se obtienen unos valores medios de nicotemia que superan los 7 a 10 ng/ml. Esta cifra es considerada como la mínima necesaria para que se produzca una disminución de los síntomas del síndrome de abstinencia en el fumador que está dejando de serlo³².

Se han realizado diferentes metaanálisis que demuestran claramente la eficacia de la TSN como tratamiento para dejar de fumar. La OR para la abstinencia con los diferentes tipos de TSN comparada con los controles ha sido de 1,73 (IC del 95%, 1,62-1,85) en un metaanálisis, y en otro de 1,71 (IC del 95%, 1,60-1,82)^{33,34}. Esta eficacia no sólo aparece cuando la TSN es ofrecida y controlada por un profesional sanitario en el contexto de un programa de deshabituación, sino que también se mantiene cuando es ofertada como consumo público (OTC) sin proporcionar ningún tipo de apoyo psicológico³³⁻³⁶.

A continuación exponemos las características más destacadas de cada uno de los tipos de TSN presentes en el mercado español.

1. Chicle de nicotina. Se trata de una pieza de goma de mascar que contiene 2 o 4 mg de nicotina. En el chicle, la nicotina está unida a una resina de intercambio iónico. Mediante la masticación, la nicotina es liberada al interior de la cavidad bucal gracias a que la resina se combina con los iones sodio y potasio de la saliva, es absorbida por la mucosa geniana, alcanza la sangre y desde allí estimula los receptores nicotínicos del sistema dopaminérgico-mesolímbico del fumador.

Dos metaanálisis demuestran que la OR para la abstinencia con chicles de nicotina comparada con los controles ha sido de 1,66 (IC del 95%, 1,62-1,85) en uno de ellos, y en otro de 1,63 (IC del 95%, 1,60-1,82)^{33,34}. Estas cifras son independientes de la duración de la terapia, de la intensidad de la ayuda psicológica que el paciente reciba y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabituación^{33,34}. Existen pruebas suficientes para recomendar la utilización de chicles de 4 mg de nicotina en fumadores con alta dependencia física (7 o más puntos en el test de Fagerström) en comparación con los de 2 mg (OR = 2,67; IC del 95%, 1,69-4,22)^{33,34}.

El chicle de nicotina debe ser utilizado de forma correcta para conseguir su mayor eficacia. Es imprescindible que la pieza sea introducida en la boca y masticada lentamente hasta que el sujeto sienta un fuerte sabor. En ese momento, la masticación debe detenerse y el chicle se mantendrá entre las encías hasta que el sabor haya

desaparecido. La masticación descontrolada del chicle puede conducir a que la nicotina que porta en su interior se libere precipitadamente y no pueda ser absorbida a través de la mucosa orofaríngea, con lo que no producirá el efecto deseado sino que, por el contrario, será deglutida, podrá ocasionar molestias gástricas y, al ser metabolizada en el hígado, perderá sus propiedades terapéuticas. Es conveniente que, antes de realizar la prescripción del chicle, el paciente lo pruebe delante del terapeuta para que éste pueda indicarle la forma correcta de uso³¹.

Conviene insistir al fumador no sólo en el correcto uso del chicle, sino también en la necesidad de que se ajuste a la dosis recomendada. En general, se deben prescribir chicles de 2 mg de nicotina para los fumadores con baja dependencia (3 o menos puntos en el test de Fagerström), a dosis de una pieza cada una o dos horas mientras el sujeto esté despierto, y chicles de 4 mg de nicotina para los que tienen un mayor grado de dependencia^{1,6,8-15,31,33,34}. La duración del tratamiento debe oscilar entre 8 y 12 semanas. Se recomienda la utilización de chicles durante 8 a 10 semanas en los fumadores menos dependientes, y en los de mayor grado de dependencia es aconsejable prolongar el tratamiento hasta tres meses, si bien es cierto que en éstos la utilización de chicles puede llegar hasta los 6 a 12 meses. La dosis se irá reduciendo progresivamente a partir de las 4 a 8 semanas de tratamiento^{1,6,8-15}.

En la tabla I se expone un resumen de las principales ventajas e inconvenientes de esta forma de TSN, así como una propuesta para su utilización y el gasto que ello originaría^{1,6,8,37,38}.

2. Parche de nicotina. El parche es un dispositivo cargado de nicotina dispuesto para liberarla a través de la piel cuando se adhiere a la misma. Existen dos tipos de parches: los que liberan nicotina durante 24 horas, para ser utilizados durante todo el día, y los que la liberan durante 16 horas, para ser utilizados mientras el sujeto esté despierto. En la tabla II se exponen los distintos tipos de parches de nicotina que existen en el mercado español^{6,8,9}.

Dos metaanálisis demuestran que la OR para la abstinencia con parches de nicotina comparada con los controles ha sido de 1,76 (IC del 95%, 1,62-1,85) en uno de ellos, y en otro de 1,73 (IC del 95%, 1,60-1,82)^{33,34}. Estas cifras son independientes de la intensidad de la ayuda psicológica que el paciente reciba y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabituación^{33,34}. Además se ha demostrado que 8 semanas de tratamiento con parche es tan eficaz como tratamientos más prolongados, y no existe evidencia suficiente para recomendar la disminución progresiva de la dosis frente al cese brusco^{33,34,39}. Los parches de 24 horas son tan eficaces como los de 16^{33,34}.

El parche debe colocarse en una zona limpia de la piel, sin vello, en las extremidades superiores o en el tronco. El parche se colocará todos los días en el momento de levantarse y se retirará ese mismo día al acostarse, si el parche es de 16 horas, o al día siguiente al levantarse, si es de 24 horas de liberación^{31,37}. Es reco-

TABLA I
Chicle de nicotina

Ventajas
El fumador obtiene alivio de los síntomas del síndrome de abstinencia a los 5-10 minutos de su utilización
Se pueden conseguir porcentajes de sustitución del 30-60% de los valores de nicotina previos
Es una forma fácil y rápida de obtención de nicotina por parte del fumador que está dejando de serlo
Escasa capacidad de producir dependencia
Su uso correcto alivia la ansiedad
Puede ser utilizado de forma puntual
La correcta utilización de chicles de nicotina duplica las posibilidades de éxito de un intento de abandono
Su uso es seguro (usarlo 5 años no aumenta el riesgo cardiovascular)
Inconvenientes
Los fumadores deben ser instruidos en su empleo
Su correcta utilización requiere de un período de aprendizaje
Su incorrecta utilización puede acarrear molestias que provoquen su abandono precipitado
El consumo concomitante de ciertas sustancias, como el café, pueden reducir la absorción
Los pacientes controlan la cantidad de chicle que toman, y eso puede conducir a que utilicen menos piezas de las que realmente necesitan
Efectos adversos más frecuentes: indigestión, náuseas, flatulencia, diarrea, dolor de boca o garganta y úlceras en boca. Suelen aparecer durante los primeros 15 días y después desaparecen
Propuesta de uso
En fumadores de 10 a 19 cigarrillos/día, puntuación en el test de Fagerström ≤ 3 y concentraciones de monóxido de carbono en el aire espirado < 15 ppm, se pueden utilizar de 8 a 10 chicles de 2 mg de nicotina al día, durante un período de 8 a 10 semanas, reduciéndose progresivamente la dosis a partir de la cuarta semana
En fumadores de 20 a 30 cigarrillos al día, con 4 a 6 puntos en el test de Fagerström y concentraciones de monóxido de carbono entre 15 y 30 ppm se recomienda utilizar un chicle de 4 mg cada 90 minutos mientras el sujeto esté despierto, durante un período de 12 semanas; la dosis se reducirá de forma progresiva a partir de la sexta semana
En fumadores de más de 30 cigarrillos al día, con 7 o más puntos en el test de Fagerström y más de 30 ppm de monóxido de carbono se recomienda utilizar un chicle de 4 mg cada 60 minutos mientras el sujeto esté despierto, durante 12 semanas, reduciéndose progresivamente la dosis a partir de la octava semana. Su uso puede prolongarse hasta 6-12 meses
Debe evitarse su uso en caso de infarto agudo de miocardio reciente (menos de 8 semanas de evolución), angina inestable o arritmias cardíacas graves no controladas y en caso de problemas dentales, trastornos en la articulación temporomandibular y en presencia de inflamación orofaríngea
Precio
De 1,99 a 3,76 euros diarios

mendable cambiar todos los días el sitio de colocación del parche para evitar la aparición de eritema y exantema pruriginoso.

Conviene seguir las recomendaciones de uso recogidas en las normativas de distintas sociedades científicas y las especificadas por los diferentes metaanálisis^{1,6,8-12,14,15,33,34,37,39}. Entre ellas destacan las siguientes:

TABLA II
Tipos de parches de nicotina

Laboratorio	Novartis	Pharmacia-Pfizer
Tiempo de aplicación (h)	24	16
Tamaño (cm ²)	30	30
	20	20
	10	10
Contenido total de nicotina (mg)	52,5	24
	35	16,6
	17,5	8,3
Nicotina absorbida (mg)	21	15
	14	10
	7	5
Dosis absorbida (% de la liberada)	98	95

1. Los parches de nicotina deben ser utilizados en fumadores con leve-moderada dependencia física por la nicotina. En fumadores con dependencia alta (7 o más puntos en el test de Fagerström), utilizados por sí solos, no han demostrado incrementar el porcentaje de éxitos.

2. Los parches de nicotina deben ser utilizados durante un período no inferior a 6-8 semanas y no superior a 12 semanas. La suspensión precoz del parche de nicotina, antes de las 6-8 semanas, facilita la recaída. La prolongación de un tratamiento con parches de nicotina más allá de 12 semanas no incrementa las posibilidades de éxito.

3. Los parches deben ser utilizados a dosis altas durante las primeras 6-8 semanas. En los parches de 16 horas la dosis alta recomendada es de 25 mg/día, y se consigue con la utilización conjunta de un parche de 15 mg y otro de 10 mg. Para el parche de nicotina de 24 horas la dosis alta es la de 21 mg/día, y se consigue con la utilización de un parche de 30 cm² de superficie.

En la tabla III se exponen las principales ventajas e inconvenientes de este tipo de TSN^{1,6,8-12,14,15,33,34,37-39}.

3. *Aerosol nasal de nicotina.* El aerosol nasal consiste en una pequeña botella de tamaño de bolsillo cargada con una solución acuosa isotónica a pH neutro que contiene nicotina a una concentración de 10 mg/ml. Tras la instilación de 1 mg de nicotina por vía nasal se obtiene una concentración máxima en sangre de 8,9^{3,4} ng/ml a los 14 minutos⁸ tras la instilación⁴⁰. Esto supone que con el aerosol se adquieren valores de nicotemia similares a los del chicle en la mitad de tiempo. Ésta es una característica singular de esta forma de TSN. El aerosol nasal es la forma más rápida de obtener altos valores de nicotina en sangre.

Dos metaanálisis demuestran que la OR para la abstinencia con aerosol nasal de nicotina comparada con los controles ha sido de 2,27 (IC del 95%, 1,62-1,85) en uno de ellos, y en otro de 2,27 (IC del 95%, 1,60-1,82)^{33,34}. Estas cifras son independientes de la intensidad de la ayuda psicológica que el paciente reciba y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabituación^{33,34}.

El aerosol debe ser utilizado aplicando una instilación en cada uno de los orificios nasales del sujeto. Al realizar la aplicación debe procurarse que las fosas nasales estén

TABLA III
Parche de nicotina

<p>Ventajas</p> <p>Facilidad de cumplimiento del tratamiento (1 parche/día)</p> <p>Sobredosificación rara</p> <p>Pico máximo de nicotina en plasma sobre las 4-8 horas (no adictivo)</p> <p>Es 2,5 veces superior al placebo para abstinencia a 6 meses</p> <p>Es efectivo sin consejo médico (especialidad OTC: venta libre en farmacias) y aumenta la posibilidad de abstinencia si se acompaña de asesoramiento</p> <p>Fácil prescripción y escasez de efectos adversos</p> <p>Inconvenientes</p> <p>Reduce los síntomas del síndrome de abstinencia, pero en grandes fumadores no es completamente satisfactorio por no sentir los rápidos efectos estimulantes en el SNC que les proporciona fumar; no es eficaz para controlar la ansiedad</p> <p>El fumador no controla la dosis de nicotina que ingiere (también se evita el posible abuso)</p> <p>No se alcanza la concentración de equilibrio en plasma hasta 2-3 días después de aplicar los parches</p> <p>Efectos secundarios más frecuentes: picor, eritema y quemazón en la zona de colocación del parche en el 35% de los pacientes (5-7% de ellos dejan el tratamiento), cefalea (4%), náuseas (4%), insomnio (12%), sueños anormales (5%), vértigo (4%) y, menos frecuentemente, dispepsia, parestesias, tos, palpitaciones y sudoración</p> <p>Propuesta de uso</p> <p>En los fumadores de menos de 5 paquetes al año que consumen su primer cigarrillo después de 30 minutos de levantarse y con menos de 15 ppm de monóxido de carbono en el aire espirado es recomendable la utilización de parches de nicotina de 24 horas, a dosis de 21 mg/día durante 6 semanas; luego de 14 mg/día durante 2 semanas, y después de 7 mg/día durante una semana. También parches de nicotina de 16 horas a dosis de 15 mg/día durante 6 semanas; luego de 10 mg/día durante 2 semanas, y después de 5 mg/día durante una semana. En fumadores de más de 5 paquetes al año que consumen su primer cigarrillo en los primeros 30 minutos después de levantarse y que tienen más de 15 ppm de monóxido de carbono en el aire espirado, se recomienda la utilización de parches de nicotina de 24 horas, a dosis de 21 mg/día durante 6-8 semanas; luego de 14 mg/día durante 2 semanas, y después de 7 mg/día durante 1 semana. También parches de nicotina de 16 horas, a dosis de 25 mg/día durante 6-8 semanas; luego de 15 mg/día durante 2 semanas, y después de 10 mg/día durante 2 semanas</p> <p>Tratar las reacciones locales con cremas de corticoides tópicos y rotar el lugar de colocación del parche</p> <p>Evitar su uso en caso de úlcus péptico, eccema o dermatitis atópica, hipertensión arterial no controlada, infarto agudo de miocardio reciente (menos de 8 semanas) o angor inestable, y en el hipertiroidismo</p> <p>Precio</p> <p>Un parche al día, de 2,01 a 3,01 euros</p>
--

TABLA IV
Nebulizador nasal

<p>Ventajas</p> <p>Alcanza altas concentraciones de nicotina en sangre de forma rápida, similares a las obtenidas con el cigarrillo</p> <p>Es un remedio muy eficaz para combatir la ansiedad</p> <p>Es un tratamiento muy recomendado para los fumadores con alta dependencia física por la nicotina</p> <p>Inconvenientes</p> <p>Es necesario advertir al paciente sobre la necesidad de seguir utilizándolo a pesar de los efectos adversos que produce en la primera semana</p> <p>Su utilización durante más de seis meses puede producir dependencia</p> <p>Efectos adversos: irritación nasal y de garganta, rinorrea, lagrimeo y estornudos en el 73-100% (generalmente en la 1.ª semana) y tos (46-82%)</p> <p>Propuesta de uso</p> <p>En fumadores con 7 o más puntos en el test de Fagerström y con más de 400 ng/ml de nicotina en saliva, la dosis recomendada es de 3-4 mg cada hora. En fumadores con 7 o más puntos y con nicotina salivar menor de 400 ng/ml se recomiendan de 1 a 2 mg/hora. Dosis máxima, 5 mg/hora o 40 mg/día</p> <p>Tratamiento de 10-12 semanas; luego tratar de reducir progresivamente la dosis durante 3 meses más</p> <p>Evitar su uso en caso de problemas nasosinusales, asma o alergias</p> <p>Precio</p> <p>2,52 euros/día utilizando 16 mg diarios</p>
--

limpias y permeables. Se advertirá al sujeto que aplique el aerosol de tal forma que el eje longitudinal de la botella se mantenga paralelo al de los huesos de la nariz. Una dosis de aerosol consiste en una instilación en cada uno de los orificios nasales. Ya que en cada instilación se liberan 0,5 mg de nicotina, una dosis de aerosol se corresponde con 1 mg de nicotina⁴⁰.

La tabla IV muestra las principales ventajas e inconvenientes de este tipo de TSN^{1,6,8-12,14,15,33,34,37,38,40-42}.

4. Pastillas de nicotina para chupar. Se trata de pastillas que contienen 1 mg de nicotina. Su mecanismo de absorción y su farmacocinética son similares a los del chicle de 2 mg de nicotina. La eficacia de esta forma de TSN ha sido comprobada en un estudio doble ciego y controlado con placebo, y se ha detectado que los fumadores que utilizan pastillas con nicotina tienen el doble de posibilidades para dejar de fumar que los que utilizan placebo⁴³.

La dosis recomendada es de 1 a 2 pastillas cada hora mientras el sujeto esté despierto durante 6 a 8 semanas, para reducirla progresivamente hasta cumplir 12 semanas de tratamiento.

La principal ventaja de esta forma de TSN es su fácil utilización y la escasez de efectos adversos.

Bupropión. Se trata de la primera medicación no nicotínica que se ha mostrado eficaz en el tratamiento del tabaquismo¹. El bupropión es un polvo blanco y amargo que se expende en forma de comprimidos de liberación sostenida que contienen 150 mg de sustancia activa.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de este fármaco, aunque se sabe que actúa en el núcleo *accumbens* inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina; este efecto explicaría la reducción de la ansiedad que experimentan los fumadores cuando lo utilizan⁴⁴. También inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina en el núcleo *coeruleus*, consiguiendo con ello una reducción significativa de la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina⁴⁴. Recientes

estudios *in vitro* han detectado que el bupropión es un inhibidor funcional no competitivo de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Esta actividad antinicotínica puede contribuir a su eficacia en el tratamiento de la dependencia nicotínica.

Un reciente metaanálisis ha demostrado que el bupropión a dosis de 300 mg/día durante un período de 7 semanas se asocia con un incremento significativo de la abstinencia continua a las 7 semanas de tratamiento (OR = 2,71; IC del 95%, 1,88-4,07) y a los 12 meses de seguimiento (OR = 2,10; IC del 95%.: 1,62-2,73)⁴⁵. Además se ha determinado que la eficacia de esta medicación está relacionada con la dosis, con su concentración plasmática media y con la concentración sanguínea de sus metabolitos⁴⁶. Los fumadores que utilizan bupropión a dosis de 100, 150 o 300 mg diarios tienen 1,42, 1,69 y 2,84 veces más probabilidades de dejar de fumar que los que reciben placebo⁴⁶, respectivamente. Es más, se ha establecido que la probabilidad de dejar de fumar aumenta 1,01 veces por cada incremento en 1 µg/l en la concentración sanguínea de los metabolitos de bupropión⁴⁶. Finalmente, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) ha realizado un metaanálisis con 10 ensayos clínicos aleatorizados que

comprenden más de 3.800 fumadores y ha demostrado que la OR para el éxito en la abstinencia, comparando bupropión con placebo, es de 2,16 (IC del 95%, 1,51-3,10)¹³. Es decir, el 19% de los fumadores que recibieron bupropión permanecieron completamente abstinentes al cabo de un año de seguimiento, frente a sólo el 9% de los que recibieron placebo¹³.

El bupropión debe ser utilizado durante un período de 7 a 9 semanas a dosis de 300 mg/día en dos tomas de 150 mg. El tratamiento se iniciará de 7 a 15 días antes de abandonar definitivamente el consumo del tabaco. Durante la primera semana el sujeto consumirá sólo un comprimido de 150 mg cada día, y después de este período la dosis se incrementará a 2 comprimidos de 150 mg. Conviene tomar un comprimido a primera hora de la mañana, en el momento de levantarse, y el segundo ocho horas después⁴⁷. En ocasiones el tratamiento se puede prolongar hasta cumplir doce semanas^{1,8,9,13,14,45,46}.

La tabla V muestra las principales ventajas e inconvenientes de esta medicación, así como una propuesta para su utilización^{1,8,9,12-15,38,44-50}.

Elección del tratamiento

A continuación se exponen algunas consideraciones que ayudarán a elegir el tratamiento farmacológico más adecuado para cada fumador. Conviene que antes de elegir un tipo de tratamiento se consideren los siguientes aspectos:

Antecedentes patológicos. Los chicles no son recomendables en fumadores con antecedentes de enfermedad dental o con problemas para la masticación. Los parches deben evitarse en caso de atopias cutáneas o enfermedades dermatológicas crónicas o agudas. El aerosol no debe usarse cuando el fumador sufre pólipos nasales o enfermedades de las fosas nasales. El uso de bupropión debe evitarse en pacientes con antecedentes de convulsiones o cuando el umbral convulsionante del paciente esté comprometido. No existe contraindicación para la utilización de TSN o bupropión en fumadores con enfermedad cardiovascular o pulmonar⁴⁸⁻⁵³.

En algunos estudios se ha demostrado que el abandono del consumo del tabaco es menos probable en fumadores con antecedentes de alcoholismo crónico que en los que no los tienen^{54,55}. Un reciente estudio demuestra que las posibilidades de dejar de fumar utilizando bupropión son idénticas en todos los pacientes, independientemente de sus antecedentes de alcoholismo⁵⁶.

Antecedentes psiquiátricos. Algún estudio ha demostrado que los fumadores con antecedentes de depresión tienen menos posibilidades de dejar de fumar⁵⁷. No obstante, el análisis de los estudios realizados con bupropión ha puesto de manifiesto que los fumadores con este tipo de antecedentes tienen similares posibilidades de abandono utilizando bupropión en sus intentos^{49,58}.

En fumadores con trastorno bipolar establecido, con bulimia o anorexia o en tratamiento con haloperidol u otros psicofármacos, se recomienda la utilización de TSN.

TABLA V
Bupropión

<p>Ventajas</p> <p>Primera medicación no nicotínica eficaz para tratar la dependencia nicotínica</p> <p>Formulación galénica en comprimidos</p> <p>Es eficaz tanto en fumadores con baja y moderada dependencia como en los de alta dependencia</p> <p>Muy indicado en el tratamiento de fumadores con antecedentes de depresión y alcoholismo</p> <p>Es eficaz, aunque menos, a dosis de 150 mg diarios</p> <p>Bien tolerado en pacientes con enfermedad cardiovascular y en pacientes con EPOC</p> <p>Inconvenientes</p> <p>Interacciona con los IMAO, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el haloperidol y algunos antiarrítmicos: propafenona y flecaimida</p> <p>Efectos adversos: insomnio (30-35%), sequedad de boca (10-13%), cefaleas (5-7%), ansiedad (6-9%) y náuseas (4-10%)</p> <p>Escaso riesgo (menos de 0,1% en los ensayos clínicos) de complicaciones serias: convulsiones y reacciones de hipersensibilidad</p> <p>Propuesta de uso</p> <p>En fumadores con baja y moderada dependencia, 150 mg dos veces al día durante 7-9 semanas. En fumadores con dependencia alta, 150 mg dos veces al día durante 9 a 12 semanas</p> <p>En ancianos (más de 65 años) y en pacientes con insuficiencia hepática grave conviene reducir la dosis a 150 mg diarios o en días alternos</p> <p>En caso de aparición de efectos adversos, recordar que el insomnio y la sequedad de boca son dependientes de las dosis</p> <p>Evitar su uso en caso de antecedentes convulsivos, tumor del SNC, situaciones clínicas o toma de medicaciones que disminuyan el umbral convulsionante, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno psiquiátrico bipolar y alergia conocida a esta medicación</p> <p>Precio</p> <p>2,55 euros/día</p>
--

Sexo. Diferentes estudios han demostrado que las mujeres dejan de fumar con menos frecuencia que los varones^{49,59,60}. No obstante, el análisis de la subpoblación femenina en un ensayo clínico demostró que el sexo femenino predecía un empeoramiento del índice de abstinencia cuando las fumadoras eran tratadas con placebo o con parches de nicotina, pero no cuando recibían bupropión^{49,58,61}. Estos datos sugieren la preferencia de uso de bupropión para el tratamiento de mujeres fumadoras, aunque todavía son necesarios más estudios que avalen esta indicación.

Ganancia de peso. El abandono del consumo del tabaco se sigue de incremento ponderal. Algún estudio ha determinado que dicho incremento puede ser una causa de recaída^{49,62}. Es más, la ganancia de peso ha sido invocada como la causa de más del 40% de las recaídas en mujeres fumadoras que quieren dejar de serlo^{1,6,8,49}. La utilización de chicles de 4 mg de nicotina reduce el incremento ponderal que se sigue después del abandono. Se ha establecido que a mayor dosis de nicotina ingerida en forma de chicles, mayor reducción de la ganancia de peso^{33,34}.

Además se ha detectado que la utilización de bupropión retrasa el incremento ponderal consecuente al abandono del tabaco. Cuando el bupropión es utilizado durante 7-9 semanas se aprecia un aumento de peso después de su uso, pero cuando su utilización se prolonga más de un año dicho incremento no se detecta^{49,61,63}.

La utilización de bupropión o de chicles de 4 mg de nicotina podría estar indicada en fumadores que quieren dejar de serlo y que están preocupados por el posible incremento ponderal que ello pueda ocasionarles.

Tratamiento recibido en intentos previos de abandono. Es muy probable que antes de que un fumador abandone definitivamente el consumo del tabaco lo haya intentado al menos seis veces¹. Es importante, pues, considerar qué tratamientos utilizó en pasados intentos, para mejorar la indicación de una nueva terapia en un nuevo intento. La reutilización de TSN en un novedoso ensayo de abandono ha demostrado ser de utilidad moderada, con índices de abstinencia que oscilan entre el 0 y el 6% a los 6 meses de seguimiento^{64,65}.

El bupropión se ha mostrado eficaz en el retratamiento de fumadores que previamente recibieron esta medicación o bien TSN. Gonzales et al han hallado que fumadores que recibieron retratamiento con bupropión durante 12 semanas, después de haber fallado en un previo intento, tuvieron un índice de abstinencia del 28 frente al 9% en el grupo placebo a las 12 semanas de seguimiento, y del 9 frente al 2% a los 12 meses⁶⁶. Otro estudio ha encontrado que en un grupo de fumadores con antecedentes de intento previo fallido utilizando TSN, bupropión a dosis de 150 mg dos veces al día durante 9 semanas obtuvo el 14% de abstinencia, frente al 8% en el grupo placebo⁶⁷.

Antes de indicar el tratamiento para un nuevo intento de abandono se deben considerar los tratamientos recibidos por el paciente en pasados intentos. La utilización previa fallida de TSN debe hacer conside-

rar el uso de bupropión. La utilización previa fallida de bupropión no debería ser un inconveniente para su reutilización. No obstante, se requieren más estudios que avalen esta indicación.

Características del tabaquismo del fumador. La primera condición para pautar un adecuado tratamiento es realizar un correcto diagnóstico del tipo y grado de dependencia por el tabaco que padece el fumador. A continuación se exponen las características diferenciales que se deben considerar en cada fumador antes de indicar uno u otro tipo de tratamiento.

El grado de dependencia física por la nicotina y el tipo de síntomas del síndrome de abstinencia que el fumador padece deberán ser cuidadosamente tenidos en cuenta para una mejor prescripción del tratamiento. El test de Fagerström es la herramienta más útil para la determinación del grado de dependencia⁶⁸. No obstante, y debido a que cada día existen mayores restricciones para el consumo del tabaco en público, a la hora de determinar la dependencia es más útil considerar sólo el parámetro "tiempo que transcurre desde que el fumador se levanta hasta que consume el primer cigarrillo", o TTFPC, que el parámetro "número de cigarrillos consumidos al día". Además, se ha establecido una excelente correlación entre grado de dependencia medida por el test de Fagerström y TTFPC⁶⁹. Por otro lado, en una encuesta realizada en Inglaterra se ha encontrado que sólo el 25% de los fumadores consumen más de 20 cigarrillos/día, en tanto que el 67% de ellos consume su primer cigarrillo en los primeros 30 minutos después de levantarse⁷⁰.

Es importante analizar los síntomas del síndrome de abstinencia que el fumador padece y tratar de diferenciarlos de los que se deben a la falta de nicotina en sangre (ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, trastornos del sueño, etc.) y los provocados por la ausencia de picos de nicotinemía (ansiedad), pues en ambos casos el tratamiento será diferente⁷¹.

Los chicles de 2 mg deberían estar reservados para fumadores con dependencia leve que fuman su primer cigarrillo después de los 30 minutos de levantarse. Los parches se han mostrado menos eficaces en fumadores con alta dependencia que en los de baja o moderada^{33,34,39}. Los chicles de 4 mg son muy recomendables en fumadores con moderado-alto grado de dependencia física por la nicotina, y en ellos es conveniente prolongar el tratamiento durante 3-6 meses o incluso un año^{33,34,39}. El aerosol nasal es un tratamiento muy indicado en fumadores con alto grado de dependencia.

Los estudios realizados con bupropión han demostrado su eficacia en todo tipo de fumadores^{1,8,9,12-15,38,44-50}. No obstante, conviene ajustar su dosis y su duración al grado de dependencia. Los fumadores que consumen su primer cigarrillo después de los primeros 30 minutos de levantarse deberán utilizar esta medicación durante un período de 7 a 9 semanas, mientras que en los fumadores con más alta dependencia se recomienda la prolongación del tratamiento hasta 3 a 6 meses^{1,8,9,12-15,38,44-50}.

Cuando la ansiedad es el síntoma más potente e intenso del síndrome de abstinencia está muy indicada la

utilización de chicles de 4 mg de nicotina o de aerosol nasal. Se debe recomendar al paciente el uso de estas medicaciones justo en el momento del padecimiento del síntoma o, mejor, unos minutos antes de que aparezca o en las situaciones en las que el sujeto prevea su desencadenamiento^{1,6,8-15}. En los diferentes ensayos realizados con bupropión, esta medicación también se ha mostrado eficaz para controlar este síntoma⁷².

Preferencias del fumador. Antes de recomendar al fumador un determinado tipo de terapia, el médico deberá tener en cuenta todas las consideraciones expuestas. Es conveniente contar con las posibles preferencias del paciente, por cuanto ello redundará en un mejor cumplimiento del tratamiento recomendado.

Utilización del tratamiento farmacológico en situaciones especiales

Fumadores de menos de 10 cigarrillos diarios. La mayoría de los estudios que se han realizado para analizar la eficacia de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar se han llevado a cabo entre fumadores de 15 o más cigarrillos diarios^{1,6,8-15,33,34,44-50}. No existe una clara indicación para la utilización de estos productos en fumadores de menos de 10 cigarrillos/día, aunque la decisión debe adaptarse siempre a las características diagnósticas del paciente, a sus preferencias y a la decisión facultativa.

Fumadores jóvenes. No existen evidencias de que la utilización de tratamiento farmacológico para dejar de fumar incremente de forma significativa las posibilidades de éxito en fumadores menores de 15-16 años^{1,11-15}. La indicación de este tipo de terapia en estos fumadores deberá ser considerada de forma personalizada.

Embarazo. La utilización de bupropión está contraindicada en el embarazo⁵⁰. No obstante, se han realizado algunos estudios en los que se utilizó TSN como forma de tratamiento en mujeres fumadoras embarazadas⁷³⁻⁷⁶. En ellos se utilizaron tanto chicles^{73,74} como parches^{75,76}, y las principales conclusiones de los mismos son las siguientes: ninguna forma de TSN se mostró perjudicial para el feto, aunque también es cierto que los chicles y los parches activos demostraron una eficacia similar que el placebo.

Enfermedad cardiovascular. Ningún tipo de TSN ni el bupropión están contraindicados en pacientes con enfermedad cardiovascular. En estudios realizados en individuos sanos que utilizaron el chicle durante 5 años no se pudo demostrar ningún incremento de las enfermedades cardiovasculares⁷⁷. Tampoco se encontraron evidencias de mayor riesgo de alteraciones en el ECG, arritmias, angina o muerte súbita en enfermos cardiovasculares que utilizaron TSN en su proceso de deshabitación tabáquica⁷⁸. También se señala que la TSN tiene menor riesgo de producir infarto agudo de miocardio que el consumo de cigarrillos⁵¹.

Por otro lado, el bupropión se ha mostrado seguro y eficaz en el tratamiento de fumadores con enfermedad cardiovascular⁴⁹. Un estudio realizado en fumadores con este tipo de patología encontró similar eficacia de bupropión entre éstos y la población general, sin que se detectasen efectos adversos especiales⁷⁹.

Tratamiento farmacológico combinado. En algunos pacientes está indicada la combinación de varios tipos de terapia farmacológica. Esta combinación puede incluir dos o más formas de TSN, o la mezcla de TSN y bupropión. Los diferentes metaanálisis encuentran evidencias no muy fuertes de que la combinación de diferentes tipos de TSN se acompaña de un incremento significativo de su eficacia^{33,34}. Por otro lado, en un único estudio se ha demostrado que la combinación de bupropión y parches de nicotina incrementa significativamente la eficacia de los parches, pero no la de bupropión solo^{33,34,61}. No hay indicaciones precisas para la instauración de terapia combinada. No obstante, esta posibilidad se debería considerar en los siguientes casos: fumadores de más de 30 paquetes/año, fumadores con 7 o más puntos en el test de Fagerström, fumadores con más de 250 ng/ml de nicotina en sangre, fumadores que utilizaron terapias simples en intentos previos y que, a pesar de ello, sufrieron recaída por padecimiento de síntomas del síndrome de abstinencia^{1,6,8-15}.

TSN a altas dosis. La revisión de los distintos estudios sugiere que la utilización de TSN a dosis altas podría acompañarse de un leve incremento de la eficacia del tratamiento^{33,34,39}. La práctica de una adecuada TSN a altas dosis debe realizarse en unidades especializadas, con control de las concentraciones de nicotina en sangre pre y postratamiento, y en fumadores con alto grado de dependencia que han fracasado en intentos previos en los que utilizaron nicotina a las dosis habituales^{1,6,8-15,33,34,80,81}.

Reducción del daño. Durante los últimos años se ha puesto en práctica una nueva forma de tratar el tabaquismo en fumadores que no quieren o no pueden dejar completamente de fumar. Se trataría de conseguir que redujeran significativamente el número de cigarrillos que consumen al día, para de esta forma disminuir la intensidad de los factores de riesgo que acompañan al consumo del tabaco, y así terminar por reducir la probabilidad de desarrollar las diferentes enfermedades asociadas al consumo del tabaco⁸². Hasta el momento se ha visto que la utilización de TSN y de bupropión en este tipo de fumadores que no quieren o no pueden dejar de serlo es eficaz para ayudarles a conseguir y mantener, durante más de un año, una reducción significativa del número de cigarrillos consumidos al día^{65,82-84}. Además, también se ha demostrado que la reducción del número de cigarrillos diarios se sigue de una disminución significativa de los diferentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o respiratoria⁸³⁻⁸⁵. Todavía está por determinar si esta reducción también se acompaña de una disminución de las tasas de morbimortalidad por enfermedades asociadas al consumo del tabaco. El profesional

sanitario debe plantearse la iniciación de tratamiento con el objetivo de conseguir una reducción del daño en las siguientes situaciones: fumadores en fase de contemplación crónica, con dependencia alta, que han realizado varios intentos de abandono de tabaco sin conseguirlo y que se encuentran desesperanzados ante la posibilidad de un nuevo intento, y fumadores en fase de contemplación crónica, con alta dependencia, que no quieren dejar de fumar, pero que sí desean reducir de forma significativa el número de cigarrillos que consumen⁸²⁻⁸⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, June 2000.
2. Fiore MC, Jorembly DE, Schensky AE, Smith SS, Bauer RR, Baker TB. Smoking status as the new vital sign: effect on assessment and intervention in the patients who smoke. *Mayo Clin Proc* 1995;70:209-13.
3. Banegas Banegas JR, Díez Gañan L, Rodríguez-Artalejo F, González Enríquez J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)* 2001;117:692-4.
4. World Health Organization. The European report on tobacco control policy. WHO European ministerial conference for a tobacco-free Europe. Warsaw: World Health Organization, Feb 18-19, 2002.
5. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994;309:937-9.
6. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, González de Vega JM, Ruiz Pardo M, Flórez Martín S, Ramos Pinedo A, et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999;335:499-506.
7. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Barrueco Ferrero M, de Granda Orive JJ, Lorza Blasco JJ, Alonso Viteri S, et al. Recomendaciones para la organización y funcionamiento de las unidades especializadas en tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2001;37:382-7.
8. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2003;39:35-41.
9. Jiménez Ruiz CA, Ayesta J, Planchuelo MA, Abégozar R, Torrecilla M, Quintas AM, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Prev Tab* 2001;3:78-85.
10. Ayudar a dejar de fumar. Protocolos de actuación para profesionales de salud. Programa de ayuda al fumador. Instituto de Salud Pública. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. Pamplona: Fondo de publicaciones del Gobierno de Navarra, 1990.
11. The smoking cessation clinical practice guideline. Panel and staff. The Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1996;275:1270-80.
12. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987-99.
13. Akehurst RL, Bernett D, Berry C, Bird S, Buxton M, Claxton K, et al. Guidance on the use of nicotine replacement therapy and bupropion for smoking cessation. National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: www.nice.org.uk
14. World Health Organization. European Partnership project. First European guideline in the treatment of tobacco dependence. Genève: October 1999.
15. Andersson JE, Jorembly DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. *Chest* 2002;121:932-41.
16. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2000.
17. Silagy C. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2001.
18. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 3. Oxford: Update software, 2001.
19. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2000.
20. Hajek P, Taylor TZ, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:87-9.
21. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2000.
22. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2001.
23. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 1. Oxford: Update software, 2002.
24. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane library*. N 1. Oxford: Update software, 2002.
25. Stead LF, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane library*. N 2. Oxford: Update software, 2001.
26. Sutherland G. Current approaches to the management of smoking cessation. *Drug* 2002;62(Suppl 2):53-61.
27. Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2000.
28. Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 1. Oxford: Update software, 2002.
29. Park E, Schultz JK, Tudiver F, Campbell T, Becker L. Enhancing partner support to improve smoking cessation. *Cochrane Library*. N 1. Oxford: Update software, 2002.
30. Ussher Mh, West R, Taylor AH, McEwen A. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 3. Oxford: Update software, 2000.
31. Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina: aspectos prácticos. *Rev Clin Esp* 1998;198(3):181-5.
32. Paoletti P, Formai E, Maggiorelli F, Puntoni R, Viegi G, Carruzzi L, et al. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation: results from a double blind study with nicotine patch. *Eur Resp J* 1996;9:643-51.
33. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 2. Oxford: Update software, 2000.
34. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Library*. N 3. Oxford: Update software, 2001.
35. Thorndike AN, Biener L, Rigotti NA. Effect on smoking cessation of switching nicotine replacement therapy to over the counter status. *Am J Public Health* 2002;92(3):437-42.
36. McNeill A, Foulds J, Bates C. Regulation of nicotine replacement therapy: a critique of current practice. *Addiction* 2001;96(12):1757-68.
37. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Flórez Martín S, Steen B, Ramos Casado L. Terapia sustitutiva con nicotina. En: Barrueco M, editor. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. Salamanca: Editorial Panan, 2001; p. 93-109.
38. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Base de datos de medicamentos. Disponible en URL: www.Portalfarm.com/home.nsf
39. Tonnessen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir* 1999;13:238-46.
40. Schneider M. Nicotine therapy in smoking cessation. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinetic* 1992;23:169-72.
41. Blondal T, Frazon M, Westein A. A double blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Resp J* 1997;10:1585-90.
42. Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina. En: Meana JJ, Markez I, Pantoja L, editores. Nicotina y tabaquismo. Nuevas perspectivas. Bilbao: Instituto Deusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto, 1999; p. 151-83.
43. Dautzenberg M. Multicentre controlled study with nicotine pills. Paris: 3rd SRNT European Conference, 2001.
44. Balfour DJK. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001;56:79-83.
45. Jarvis M, Powell S, Marsh H. A meta-analysis of clinical studies confirms the effectiveness of bupropion SR in smoking cessation. 7th Annual Conference of the Society for Research of Nicotine and Tobacco. Seattle, Washington, 2001.

46. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Pickman DE. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001;23:744-52.
47. Zyban. Sustained released tablets: product information. UK: GlaxoSmithKline, 2001.
48. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides MA, et al. Smoking cessation in patients with COPD: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Lancet* 2001;357:1571-5.
49. Tonstad S. Use of bupropion SR in specific patient populations for smoking cessation. *Drug* 2002;62(Suppl 2):37-43.
50. Aubin H. Tolerability and safety of bupropion SR in the management of smoking cessation. *Drug* 2002;62(Suppl 2):45-52.
51. Joseph A, Norman S, Ferry L, Prochezke A, Westman E, Steel B, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335: 1792-8.
52. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary disease. *Arch Intern Med* 1994;154:985-95.
53. Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmair B, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction. Is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992;305:1252-6.
54. Covey LS, Glassman AH, Statner F, Jonhston A. Effects of history of alcoholism or major depression on smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1993;150:1546-7.
55. Hurt RD, Dale LC, Offord KP. Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction* 1995;90:1541-6.
56. Hayford KD, Patten CA, Rummans TA, Covey LS. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;174:173-8.
57. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Covey LS. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine: results of a double-blind randomised trial. *JAMA* 1988;259:2863-6.
58. Smith SS, Jorembly DE, Leischow SJ, Dale LC. Targeting smokers at high risk for relapse: treating women and those with a history of depression. Chicago: 8th Annual Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2000.
59. Bjornson W, Rand C, Connet JE, Bailey B. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am J Public Health* 1995;85:223-30.
60. Swan GE, Jack LM, Ward GM, Wetter DW. Subgroup of smokers with different success rate after use of transdermal nicotine. *Addiction* 1997;92:207-17.
61. Jorembly DE, Leischow SJ, Nides MA, Johnston A, Glover A. A controlled trial of bupropion SR, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
62. Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, Routh GR. Are weight predictive of smoking cessation?: a prospective analysis. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:448-52.
63. Rigotti NA, Torndike AN, Niaura R, Scharf GF, Wetter DW. Post-cessation weight gain in smokers taking bupropion: the effect of gender. Arlington: 6th Annual Conference of the Society for Research of Nicotine and Tobacco, 2000.
64. Tonnesen P, Norregaard J, Sawe U, Gustavsson G, Kruse E. Recycling with nicotine patches in smoking cessation. *Addiction* 1993;88:533-9.
65. Hughes JR, Grass JA, Pilitteri JL. Treatment resistant smokers. A pilot study of nicotine nasal spray and inhaler. *J Addict Dis* 2000; 19:95-100.
66. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Jonhston A, Durcan J. Retreating relapse: bupropion SR v. placebo in adult cigarettes smokers previously treated with bupropion SR. Paris: 3rd Annual European Conference of the Society for Research of Nicotine and Tobacco, 2001.
67. Hatsukami D, Rennard S, Malcolm R, Gonzales DH, Nides MA. A multi-center study examining the effects of bupropion SR vs placebo as an aid to smoking reduction leading to cessation among smokers unwilling and unable to quit. Paris: 3rd Annual European Conference of the Society for Research of Nicotine and Tobacco, 2001.
68. Heatherton TF, Kozlowsky LT, Frecker RC, Baker T, Whisler W, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.
69. Payne TJ, Smith PD, McCracken LE, McSherry W, Antony MM. Assessing nicotine dependence: a comparison of the FTQ with the FTND in a clinical sample. *Addict Behav* 1994;19:307-17.
70. Shiffman S, Pillitteri JL, Burton SL, Rohay JM, Gitchell JE. Smokers beliefs about light and ultra light cigarettes. *Tob Control* 2001;10(Suppl 1):17-23.
71. Hughes J, Higgins S, Hatsukami. Effects of abstinence from tobacco, a critical review. En: Kozlowiski, et al, editors. *Research advances in alcohol and drug problems*. New York: Plenum Press 1990; p. 317-98.
72. Durcan MJ, Deener G, White J, Jonhston A, Gonzales D, Niaura R, et al. The effect of bupropion SR on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther* 2002;24:540-51.
73. Lindblan A, Marsal K, Andersson K. Effect of nicotine in human fetal flow. *Obstet Gynecol* 1988;72:371-82.
74. Onkem C. Nicotine replacement during pregnancy. *Am J Health Behav* 1996;20:300-3.
75. Wisborg K, Brink T, Birk L, Jorgen N. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomised controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-71.
76. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NG. Smoking cessation among pregnant women. *Ugeskr Laeger* 1996;158:3784-8.
77. Murray PR, Bailey W, Daniels K, Bjoruson WM, Kurnov R, Connett J, et al. Safety of nicotine polacriflex gum used by 3094 participants in the lung health study. *Chest* 1996;109: 438-45.
78. Joseph A, Norman S, Ferry L, Prochezke A, Westman E, Steel B, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N. Engl J Med* 1996;335: 1792-8.
79. Tonstad S, Murphy M, Ashbury C, Swan TH, Piatti HT, Covey LS, et al. Effectiveness and tolerability of bupropion SR in smokers cardiovascular disease. Week 26 follow up phase results. Stockholm: European Society of Cardiology, 2001.
80. Granda Orive JL, Martínez Albiach JM, Gutiérrez Jiménez T, Flórez Martín S, Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina a altas dosis. *Prev Tab* 2002;4:136-41.
81. Barrueco M. Algunos aspectos de la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) que podrían presentar dificultades para el clínico a partir de la información contenida en las fichas técnicas. *Arch Bronconeumol* 2001;37:219-20.
82. Jiménez Ruiz CA, Kunze M, Fagerström KO. Nicotine replacement: a new approach to reducing tobacco-related harm. *Eur Resp J* 1998;11:473-79.
83. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, Biljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhaler: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329-33.
84. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Alonso Viteri S, Barrueco Ferrero M, Torrecilla García M, Hernández Mezquita M. Harm reduction. A treatment approach for resistant smokers with tobacco related symptoms. *Respiration* 2002;69:452-5.
85. Hausteín KO, Krause J, Hausteín H. How soon can biomarkers of hemorheology and cardiovascular harm detect smoking cessation or reduction. Paris: 3th European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2001.
86. Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO. Reducción del consumo de tabaco ¿una estrategia para dejar de fumar? *Arch Bronconeumol* 1999;35:229-32.