

Avances terapéuticos en la deshabituación tabáquica

C.A. Jiménez Ruiz

Unidad de Tabaquismo. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

En la actualidad el consumo de tabaco está considerado como una drogodependencia y la nicotina ha sido identificada como la sustancia responsable de la misma^{1,2}. Se sabe que los fumadores obtienen de la nicotina dos tipos de efectos. Unos, positivos, mediados fundamentalmente por sus acciones sobre el núcleo acum-bens y el hipocampo, y caracterizados por sedación, relajación, disminución del estrés, mejora de las funciones cognitivas, control del estado de ánimo e incluso reducción del peso corporal^{3,4}. Y otros, negativos, mediados por su acción sobre otras partes del sistema nervioso central, que se refieren a la desaparición de los síntomas del síndrome de abstinencia⁵.

El objetivo fundamental del tratamiento del tabaquismo es hacer desaparecer o disminuir significativamente la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia, al tiempo que simular adecuadamente los efectos de recompensa que ocasiona fumar⁶. Hasta el momento sólo dos tipos de tratamiento farmacológico probados en estudios amplios y controlados han demostrado ser eficaces en la consecución de este objetivo: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) y el bupropión SR⁷⁻¹¹. A continuación expondremos brevemente las características de cada uno de ellos, sus más recientes avances y sus posibilidades de desarrollo en el futuro. Terminaremos mencionando un nuevo enfoque del tratamiento para fumadores con alta dependencia y escasa motivación que está siendo explorado en la actualidad: la reducción del consumo del tabaco^{12,13}.

La utilización de la TSN en un intento de abandono del consumo de tabaco dobla las posibilidades de éxito en comparación con placebo^{7,8,14}. En el estudio de Silagy et al⁷ donde se revisan 47 ensayos clínicos que incluyen a más de 23.000 pacientes se demuestra que la TSN obtiene índices de éxito al año de seguimiento que sólo en raras ocasiones superan el 30%. Existen dos razones que pueden explicar este hecho: la TSN proporciona dosis bajas de nicotina en sangre y/o con este tipo de terapia no se obtiene el pico alto y rápido de nicotínemia que se consigue con el cigarrillo^{4,15}. Esto último está relacionado con la forma de administración⁴. La nicotina presente en el humo del cigarrillo se absorbe en la membrana al-

veolocapilar, que representa una amplia superficie, de entre 60 y 120 m². A ninguna forma de TSN se le ofrece otro tipo de superficie de absorción como ésta⁴.

Para elevar la cantidad de nicotina en plasma se han realizado hasta el momento dos tipos de estudios: unos que incrementan las dosis de nicotina en los sistemas de liberación y otros que combinan dos de estos sistemas^{8,16-22}.

Jorenby et al¹⁶ publicaron un estudio en el que se doblaba la dosis habitual de nicotina en los parches (de 21 mg se pasaba a 42 mg en 24 h). Los resultados señalaron una leve mejoría del índice de abstinencia para la dosis más alta. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio CEASE donde se demuestra que una mayor dosis de nicotina (25 mg) en los parches de 16 h se sigue de un significativo incremento en el índice de abstinencia al año de seguimiento¹⁷. Incluso el incremento de la dosis de nicotina en los chicles (de 2 a 4 mg) también se acompaña de un efecto beneficioso adicional para los fumadores más dependientes⁸.

Los resultados de los estudios que han sido realizados combinando dos formas de TSN indican que la terapia combinada dobla el índice de éxito en comparación con aquellos que se obtienen con monoterapia¹⁸. Hasta el momento se han publicado sólo cuatro estudios que analizan este hecho¹⁹⁻²². En el primero se demuestra la mayor eficacia del tratamiento que combina parche y chicle sobre el que utiliza sólo parche, y en el segundo, una mayor eficacia sobre el que utiliza sólo chicle^{19,20}. Más tarde, un tercer estudio demostró que la asociación de parche e inhalador bucal de nicotina incrementaba la eficacia con respecto a la del inhalador solo²¹. Recientemente ha sido probado que la eficacia de la combinación parche más nebulizador nasal de nicotina es doble que la del parche solo, incluso después de 6 años de seguimiento²².

El bupropión SR es la primera medicación no nicotínica que la FDA ha aprobado para el tratamiento del tabaquismo²³. Es un antidepresivo que se ha utilizado como ayuda para dejar de fumar después de que se comunicaran algunos casos de abandono espontáneo del consumo de tabaco en pacientes con depresión que estaban recibiendo esta medicación. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque se sabe que no es precisamente su efecto antidepresivo el que ayuda a dejar el hábito⁹. Sus acciones más importantes (incremento de las concentraciones de serotonina, dopamina y norepinefrina) las realiza a través de su principal metabolito activo, el hidroxi-bupropión. Por ello, conviene iniciar tratamiento con este medicamento una semana antes del día que ha sido elegido para dejar de fumar^{9,11}.

Correspondencia: C.A. Jiménez Ruiz.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.
Correo electrónico: Cjiménez@hup.es

Recibido: 13-4-99; aceptado para su publicación: 24-4-99.
(Arch Bronconeumol 1999; 35: 415-416)

Hasta el momento se han realizado cuatro estudios controlados para analizar la eficacia de bupropión SR como ayuda para dejar de fumar^{9,11}. Dos de ellos con un escaso número de pacientes⁹. Pero el tercero incluyó a un total de 615 sujetos que fueron randomizados para recibir placebo o medicación activa a dosis de 100, 150 o 300 mg al día durante siete semanas. Los resultados al final del tratamiento establecieron índices de éxito del 19% en el grupo placebo, y del 28,8, 38,6 y 44,2%, respectivamente, para cada uno de los grupos activos ($p < 0,001$). Al año de seguimiento se mantenían las diferencias significativas para los grupos de 150 y 300 mg, con la ventaja añadida de que aquellos que recibieron 300 mg controlaron muy eficazmente la ganancia de peso¹⁰.

En otro estudio, el bupropión SR ha resultado eficaz para prevenir recaídas y, en comparación con la TSN (parches), ha tenido índices de éxito significativamente superiores. Aunque combinado con TSN ha sido cuando se han obtenido los mejores resultados a los seis meses de seguimiento¹¹.

Una reciente encuesta europea desvela que hay un 40% de fumadores altamente dependientes que manifiestan que más que abandonar el consumo del tabaco les gustaría reducir sensiblemente el número de cigarrillos al día²⁴. Con este tipo de fumadores hemos realizado un estudio controlado para analizar la eficacia del chicle de nicotina como ayuda para reducir a la mitad el número de cigarrillos consumidos al día y mantener esta reducción durante un año. Incluimos a un total de 400 fumadores, y al cabo del año de seguimiento tuvieron éxito en la reducción el 5% de los que habían utilizado chicle activo frente al 0,5% del grupo placebo ($p < 0,05$)²⁵.

A modo de resumen y conclusión nos gustaría destacar los siguientes aspectos:

1. La TSN y el bupropión SR son dos formas de tratamiento farmacológico del tabaquismo que han resultado eficaces en amplios estudios controlados⁷⁻¹¹.

2. El incremento en las dosis de nicotina que habitualmente utilizamos en los distintos tipos de TSN, así como su uso combinado, son dos mecanismos para aumentar los índices de éxito de este tratamiento, que deben ser más ampliamente estudiados en el futuro¹⁵⁻²².

3. El bupropión SR a dosis de 300 mg/día durante siete semanas es un tratamiento eficaz para dejar de fumar y para controlar el incremento de peso que usualmente se asocia a este hecho^{10,11}.

4. Son necesarios más estudios controlados que definitivamente expliquen cuál es el papel del tratamiento combinado (TSN + bupropión SR) y clarifiquen las indicaciones de uno u otro tipo de tratamiento dependiendo de las características de cada fumador^{10,11}.

5. En la actualidad disponemos de los resultados del primer estudio controlado que justifica la utilización de TSN para ayudar a los fumadores no motivados a reducir significativamente el número de cigarrillos consumidos y mantener la reducción por espacio de un año²⁵. No obstante, son necesarios más estudios que traten de mejorar la tasa de éxito y que aclaren más los posibles beneficios que a la salud reportaría una significativa reducción del consumo de tabaco por parte de estos fumadores²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health and Human Services (PHS). The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General DHHS (CDC). Publication N° 88-8406. Washington DC: Government printing office, 1988.
2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (Supl): 1-31.
3. Henningfield JE, Schuh LM, Jarvik ME. Pathophysiology of tobacco dependence. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editores. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press, 1995; 1.715-1.729.
4. Benowitz NL. Nicotine pharmacology and addiction. En: Benowitz NL, editor. *Nicotine safety and toxicity*. Nueva York: Oxford University Press, 1998; 3-16.
5. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 289-294.
6. Warner KE. Smoking cessation: a global perspective. *J Respir Dis* 1998; 19 (Supl): 526-532.
7. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. En: *Cochrane collaboration. Cochrane library. Issue 4*. Oxford: Update software, 1998.
8. Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking. *BMJ* 1994; 308: 21-26.
9. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13: 249.
10. Hurt RD, Sachs D, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.195-1.202.
11. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
12. Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO. Reducción del consumo del tabaco. ¿Una estrategia para dejar de fumar? *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 229-232.
13. Jiménez Ruiz CA, Kunze M, Fagerström KO. Nicotine replacement: a new approach to reducing tobacco-related harm. *Eur Respir J* 1998; 11: 473-479.
14. Fiore C, Wetter DW, Bailey WC, Bennett G, Cohen SJ, Dorfman et al. The Agency for health care policy and research smoking cessation clinical practice guideline. *JAMA* 1996; 275: 1.270-1.280.
15. Tønnessen P. Nicotine replacement and other drugs in smoking cessation. En: Bolliger CT, Fagerström KO, editores. *The tobacco epidemic*. Basilea: Karger, 1997; 178-189.
16. Jorenby DE, Stevens SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Crogan IT et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counselling. *JAMA* 1995; 274: 1.347-1.352.
17. Tønnessen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MAH, Saracci R, Gulsvik A et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999; 13: 238-246.
18. Stapleton J. Progress on nicotine replacement therapy for smokers. *BMJ* 1999; 318: 289.
19. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24: 41-47.
20. Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urganheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tobacco control* 1995; 4: 231-235.
21. Bohadana AB, Nilsson F, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch: a combination therapy for smoking cessation. Comunicación presentada en The First International Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. Copenhagen, 22-23 de agosto de 1998.
22. Bondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318: 285-289.
23. Henningfield JE, Fant RV, Gopalan L. Non-nicotine mediators for smoking cessation. *J Respir Dis* 1998; 19(Supl): 533-542.
24. O'Brien V. Nicorette usage: an attitude study, Europe-96. The decision shop. Londres, julio de 1996.
25. Jiménez Ruiz CA. The efficacy and safety of nicotine gum in smoking reduction: a double-blind randomised placebo-controlled clinical study. Ponencia presentada en la 10th International Conference on Harm Reduction. Ginebra, 20-25 de marzo de 1999.