

Tratamiento farmacológico del tabaquismo

José-Luis Díaz-Maroto Muñoz. Médico Rural. Centro de Salud de Guadalajara-Periférico. Coordinador nacional del grupo de tabaquismo de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Carlos A. Jiménez -Ruiz. Neumólogo. Coordinador del Grupo de Tabaquismo de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID

RESUMEN

El tabaquismo es una enfermedad adictiva y crónica, caracterizada por la presencia de recaídas a lo largo de su evolución. Es la primera causa evitable de muerte en el mundo. Los profesionales sanitarios están obligados a diagnosticar y tratar correctamente a los fumadores para ayudarles a dejar de serlo.

En este artículo, presentamos las bases neurofisiológicas que explican dependencia de la nicotina y la adicción al tabaco. Se revisan las motivaciones para dejar de fumar y se dan consejos a aquellos fumadores que estén dispuestos a realizar un serio intento para dejar de fumar a través de un tratamiento farmacológico basado en datos científicos.

Por otro lado, se describen los mecanismos de acción, dosis, indicaciones y contraindicaciones de cada uno de los fármacos disponibles en nuestro país para ayudar al fumador a superar esta adicción: nicotina (en chicles, tabletas o parches), bupropion y vareniclina.

Por último, se analizan los resultados y las conclusiones de un nuevo plan del tratamiento de la deshabituación tabáquica: reducción progresiva de fumar, usando chicles de nicotina, como primer paso para conseguirlo.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento, tabaquismo, Terapia sustitutiva: nicotina, bupropion, vareniclina.

ABSTRACT:

Smoking is recognized as a chronic and recurrent addictive disease. It is the leading avoidable cause of death in the world. The recognition that is an addictive and chronic disease is one of the factors that has the greatest influence in the increased sensitization of health care professions to intervene with their patients who smoke.

In this article, we present the neurophysiological bases that explain nicotine dependence and tobacco addiction. We will provide a justification for smokers who want to make a serious quit attempt to receive pharmacological treatment based on scientific evidence. We will also review the mechanisms of action, doses, indications and contraindications of each one of the agents available in our country to help the smoker overcome this addiction: nicotine gum, nicotine tablets, nicotine patches, bupropion and varenicline. We will also analyze the results and conclusions of a new smoking cessation treatment plan: progressive reduction of smoking, using nicotine gum, as a step on the way to smoking cessation.

KEY WORDS: Treatment. Smoking. New treatment: nicotine, bupropion, varenicline

Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 71-82.

Introducción

Desde la Atención Primaria el abordaje del tabaquismo como patología crónica debe tener el mismo trato y la misma actuación que se tiene frente a otras enfermedades crónicas, como por ejemplo la hipertensión, la hipercolesterolemia o la diabetes.

El tratamiento del tabaquismo es diferente para cada fumador y depende fundamentalmente de la motivación que estos tengan para abandonar definitivamente el consumo del tabaco. Aquellos fumadores que estén dispuestos a realizar un serio intento para dejar de fumar 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.

El tratamiento farmacológico del tabaquismo se ha desarrollado ampliamente en los últimos años y han aparecido nuevos fármacos para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. En la actualidad se investigan nuevas moléculas, así como una vacuna anti-nicotina que se ha diseñado como la administración de anticuerpos anti-nicotina por vía subcutánea o intramuscular; los primeros resultados muestran que es un tratamiento seguro, aunque parece eficaz sólo en aquellos sujetos que consiguen altos títulos de anti-

cuerpos en suero (en la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha).

El objetivo principal de este artículo sobre tratamiento farmacológico del tabaquismo es que los profesionales de la salud de Atención Primaria se familiaricen y se animen a intervenir con decisión ante este grave problema de salud.

El tabaquismo es la primera causa prevenible de mortalidad en los países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud, la define como *enfermedad adictiva crónica*, y por lo tanto como ocurre en otras patologías crónicas, necesita ser diagnosticada correctamente para instaurar un tratamiento adecuado.

En nuestro país, cada día fallecen 150 fumadores afectados por las enfermedades asociadas al consumo de tabaco, fundamentalmente, cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades cardiovasculares. De cada 4 pacientes fumadores regulares, 2 morirán como consecuencia del consumo del tabaco, y lo que es más grave, 1 morirá de forma prematura, perdiendo de 25 a 30 años de vida. Dejar de fumar se constituye como la mejor medida de salud que puede adoptar una persona en su vida.

En la actualidad se disponen de tratamientos farmacológicos que ayudan a dejar de fumar, y que han demostrado en los distintos meta-análisis ser eficaces y seguros. Existen dos tipos de fármacos: unos de primera línea: la Terapia sustitutiva con nicotina (TSN), el bupropion y la vareniclina y otros de segunda línea: clonidina y nortriptilina¹⁻⁸.

En los últimos años se ha publicado un número amplio de recomendaciones y guías sobre la intervención en fumadores dirigidas a los distintos profesionales sanitarios¹⁻⁵. En España en el año 2002 un grupo de sociedades científicas publicó el primer documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento del tabaquismo⁶.

Los fumadores que se encuentren en fase de preparación 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; esta consideración es reconocida como evidencia de grado A¹⁻⁸.

Por otro lado, la irrupción en el campo terapéutico de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar ha abierto un importante debate sobre la necesidad de su financiación por el sistema sanitario público^{9,10}.

En este capítulo se revisarán las bases neurofisiológicas y neuropatológicas de la adicción por la nicotina, y los fármacos que han sido aprobados por las autoridades sanitarias españolas como tratamientos para ayudar a dejar de fumar.

Bases neurofisiológicas y neuropatológicas de la adicción por la nicotina

Es muy importante conocer los efectos de la nicotina sobre los receptores cerebrales, para comprender que los tratamientos farmacológicos son imprescindibles en el abordaje del fumador que quiere hacer un intento serio de abandono del consumo del tabaco.

La nicotina ejerce su acción sobre receptores acetilcolinérgicos situados en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Actúa sobre estos receptores y puede activarlos o bloquearlos de manera más eficiente que acetilcolina. Los receptores nicotínicos están constituidos por cinco cadenas polipeptídicas. Los más numerosos están formados por dos cadenas alfa₄ y tres cadenas beta₂¹¹. Hoy día se sabe que la estimulación de estos receptores por parte de la nicotina conduce a un incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta respuesta es la causante de la sensación de recompensa que tienen los fumadores cuando utilizan esta droga y explica su auto-administración^{11,12}. Cuando un fumador después de un corto periodo de abstinencia, la debida al descanso nocturno por ejemplo, da una calada a un cigarrillo, inhala una cantidad de nicotina que ocupa el 50% de los receptores nicotínicos presentes en sus neuronas. Esto supone que los fumadores tienen muchos de sus receptores nicotínicos cubiertos, después del consumo de los primeros cigarrillos del día. No obstante, a pesar de esto, continúan fumando. La presencia de nicotina, aún y cuando muchos receptores nicotínicos están ocupados, conduce al incremento de receptores en las neuronas del fumador, fenómeno conocido con el nombre de "up-regulation", que produce: dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia¹¹.

Por otro lado, se ha demostrado que la auto-administración de nicotina se facilita y potencia cuando el suministro de la droga se asocia a estímulos externos¹¹⁻¹³. Además, Rose et al¹⁴ encontraron que en el humo del tabaco hay ciertas sustancias con propiedades estimulantes de receptores sensoriales oro-faríngeos que también juegan un papel importante en el mantenimiento del consumo del tabaco. Luego, los estímulos externos asociados al consumo de nicotina, así como la acción de estas sustancias estimulantes de receptores oro-faríngeos, también contribuyen al mantenimiento del consumo de la droga.

Se puede concluir que la administración de nicotina mediante el consumo del cigarrillo produce lesiones orgánicas en las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo: incremento en el número y función de los receptores nicotínicos alfa₄ y beta₂. Estas lesiones convierten al fumador en dependiente de la nicotina y esta

dependencia produce alteraciones físicas y psíquicas en el fumador (síndrome de abstinencia). Este síndrome conduce a una búsqueda “incontrolada e insana” de la nicotina a través del consumo continuado de cigarrillos. Por ello, se debe entender que la dependencia de la nicotina conduce a la adicción por los cigarrillos, o lo que es lo mismo, a la adicción por el tabaco inhalado. Sin duda, la administración de nicotina mediante el consumo de cigarrillos o puros es la forma más rápida y determinante de llegar a ser dependiente de esta droga. Por el contrario, no es frecuente hacerse dependiente de la nicotina si ésta es consumida de forma diferente (TSN, por ejemplo) ¹¹⁻¹⁴.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se entiende que el tratamiento del tabaquismo debe incluir una combinación de tratamiento farmacológico, para aliviar la dependencia del fumador por la nicotina y apoyo psicológico, para combatir la adicción que tiene por el consumo inhalado de tabaco. Así pues, el tratamiento farmacológico del tabaquismo es una parte fundamental del abordaje terapéutico del fumador que quiere dejar de serlo. Es imprescindible que este tipo de tratamiento sea suministrado a todo fumador que esté realizando un serio intento de abandono de consumo de tabaco, a no ser que existan contraindicaciones para ello. De esta forma se incrementarán sensiblemente sus posibilidades de éxito en el intento- Evidencia A¹.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

Se puede decir que el tratamiento con TSN ha sido utilizado por unos 30 millones de fumadores durante muchos años, y que se ha demostrado su eficacia y su seguridad ^{1,15}.

Se define la TSN como la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo del cigarrillo, y en una cantidad que fuera suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero que fuera insuficiente para crear dependencia. La administración se hace por vía oral, si se trata de chicles de nicotina, inhalador bucal, caramelos de nicotina, tabletas sublinguales, por vía transdérmica si se utilizan los parches de nicotina, y por vía nasal si se utiliza el spray nasal ^{1,15}.

En cualquiera de las formas de TSN, la concentración plasmática de nicotina nunca alcanza a los niveles que se obtienen cuando se fuma un cigarrillo.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas aplicaciones como la terapia sustitutiva a altas dosis o, más recientemente, la TSN para la reducción del consumo como paso previo a la cesación completa.

A continuación se describen los medicamentos que contienen nicotina empleados en TSN y que se encuen-

tran disponibles en España en diferentes formas farmacéuticas: chicles, comprimidos para chupar y parches.

- *Chicle de nicotina* - es una pieza de goma de mascar que contiene 2 ó 4 mg de nicotina. Mediante la masticación, la nicotina es liberada al interior de la cavidad bucal donde es absorbida a través de la mucosa geniana para alcanzar la sangre, y desde allí estimular los receptores nicotínicos de las membranas de las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Utilizando chicles de nicotina se obtienen niveles medios de nicotemia que superan los 5 ng/ml. Esta cifra es considerada como la mínima necesaria para que se estimulen los receptores nicotínicos y con ello se produzca una disminución de los síntomas del síndrome de abstinencia en el fumador que está dejando de serlo.

La última revisión Cochrane muestra que la *odds ratio* para la abstinencia utilizando chicles de nicotina es de 1.43 (95% IC: 1.33 - 1.66). 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 deshabitación¹⁵. Existen, también, pruebas suficientes para recomendar la utilización de chicles de 4 mg de nicotina en fumadores con alta dependencia física y de 2 mg en aquellos con bajo grado de dependencia física por la nicotina ¹⁵.

Es muy importante que el chicle de nicotina se utilice correctamente por el fumador, ya que muchos fallos en el tratamiento se deben a una mala utilización del chicle. La pieza se debe masticar lentamente, y cuando el fumador sienta un sabor fuerte dejará de masticar y guardará el chicle entre la mejilla y la encía hasta que se vaya dicho sabor; cuando la masticación se hace sin control de una manera continuada, la nicotina que se libera no se absorbe en la mucosa de la boca y por la tanto se deglute, ocasionando epigastralgias, y además al ser metabolizada en el hígado, disminuyen sus propiedades terapéuticas. Es importante que el fumador se entrene y se familiarice con los chicles antes de dejar de fumar. De esta forma, el sujeto aprenderá la correcta utilización del mismo, y llegará al momento del abandono sabiendo perfectamente como utilizarla ¹⁶. Conviene recordar que la utilización de bebidas ácidas (soda, café, cerveza, etc.) pueden disminuir la absorción bucal de nicotina; por ello, su uso debe ser evitado durante el proceso de masticación y al menos 15 minutos después de finalizar¹.

Cumple con dos características propias, se puede utilizar de forma puntual, para obtener nicotina de una forma más rápida, y en este caso se utilizaría fundamentalmente para combatir el craving, es decir ese

deseo irrefrenable que presenta el fumador cuándo ha dejado de fumar, y por otro lado, se puede administrar de forma pautada para conseguir niveles continuos de nicotemia que ayudarán a que el fumador alivie sus síntomas del síndrome de abstinencia. Shiffman et al¹⁷ demostraron que la utilización de chicles de nicotina reduce de forma significativa el craving secundario a la exposición a situaciones de alto riesgo.

La tabla I es una adaptación de otra tabla tomada de la referencia 18. En ella se especifican la dosis, efectos adversos y contraindicaciones del chicle de nicotina.^{1-8,15-18.}

Tabla I
Chicle de nicotina

Eficacia. Tasa de cesación: 30-35% al cabo del año de seguimiento.
Dosis. La dosis de chicle debe ajustarse al grado de dependencia física del fumador. Para aquellos que consumen menos de 20 cigarrillos diarios o que encienden su primer cigarrillo después de los 30 minutos de levantarse, se recomienda la utilización de chicles de 2 mg a dosis de una pieza cada una o dos horas mientras que el sujeto esté despierto. Por el contrario, en fumadores de 20 ó más cigarrillos diarios o que consumen el primer cigarrillo antes de los 30 minutos, se utilizarán chicles de 4 mg de nicotina con similar pauta. 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 estos, 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.
Efectos adversos. <ul style="list-style-type: none"> - Dolor de la articulación temporo-mandibular (4-12%) - Mal sabor de boca (2-20%) - Molestias oro-faríngeas (1-5%) - Meteorismo (3-15%) - Náuseas (3-8%) - Pirosis (3-14%) - Hipo (2-14%)
<i>Nota aclaratoria: La correcta utilización del chicle de nicotina contribuye a la reducción de la aparición de estos efectos adversos. Son más frecuentes durante los primeros 15 días.</i>
Contraindicaciones. <i>Absolutas:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Infarto de miocardio de menos de 4 semanas de evolución. - Angina inestable. -Arritmias cardíacas severas. <i>Relativas:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo y lactancia

- **Comprimido para chupar.**- contiene 1 ó 2 mg de nicotina. Su mecanismo de absorción así como su farmacocinética es relativamente similar a los chicles de 2 ó de 4 mg, respectivamente.
Es una forma de tratamiento recomendada para los fumadores menos dependientes. La dosis es de 1 a 2

comprimidos cada hora mientras que el sujeto esté despierto, durante 6 a 8 semanas, para reducir progresivamente su consumo hasta cumplir 12 semanas de tratamiento. La principal ventaja de esta forma de TSN es su fácil utilización y la escasez de efectos adversos.

- **Parche de nicotina.**- hay dos tipos de parches en cuanto a la duración de la liberación de nicotina: unos que liberan nicotina durante 24 horas y que deben ser utilizados durante todo el día y otros que la liberan durante 16 horas y que deben ser utilizados mientras que el sujeto está despierto¹⁶.
Existen tres tipos de parches de nicotina en el mercado español; unos y otros se diferencian por las distintas concentraciones de nicotina que tienen y liberan, por su diferente tiempo de liberación y porque consiguen distintos niveles de nicotemia (la tabla II muestra las características de cada uno de ellos¹⁹).

Tabla II
Tipos de parches de nicotina

Laboratorio	Tiempo de aplicación (h)	Tamaño (cm²)	Contenido total de nicotina (mg)	Nicotina absorbida (mg)
Novartis	24	30	52,5	21
		20	35	14
		10	17,5	7
Johnson&Johnson	16	30	24	15
		20	16,6	10
		10	8,3	5
GSK	24	21	114	20,6
		15	78	14
		7	36	7

De la misma forma que ocurría con los chicles de nicotina, es muy importante explicar al fumador el uso correcto y la aplicación del parche, de esta manera nos aseguramos el cumplimiento. El parche debe ser adherido a una zona limpia de la piel, sin vello, en las extremidades superiores o en el tronco. El parche será colocado todos los días en el momento de levantarse y se retirará ese mismo día al acostarse, si el parche fuere de 16 horas, o al día siguiente al levantarse, si fuere de 24 horas de liberación¹⁶. Es recomendable cambiar todos los días el sitio de colocación del parche para evitar la aparición de efectos adversos locales.
El meta-análisis demuestra que la odds ratio para la abstinencia con parches de nicotina comparada con los controles fue de 1,66 (95% IC 1.53-1.81). Estas cifras son independientes de la intensidad de la ayu-

da psicológica que el paciente reciba y del contexto donde se ha realizado el programa de deshabitación. Además se ha demostrado que ocho semanas de tratamiento con parche son tan eficaces como tratamientos más prolongados y que no existe evidencia suficiente para recomendar la disminución progresiva de la dosis frente al cese brusco^{15,20}. Una pregunta que surge muy a menudo es que parches de nicotina son más eficaces, si los de 24 ó los de 16 horas, la respuesta es que son igual de eficaces¹⁵.

El parche de nicotina es ideal para que se utilice por los profesionales de la salud de Atención Primaria, representa una forma de administración de nicotina lenta y progresiva, es de fácil utilización, no se necesita una participación muy activa de parte del fumador, y además los efectos adversos que produce son escasos. Para su correcta utilización conviene seguir las siguientes recomendaciones^{1-8, 15-18}:

- Los parches de nicotina deben ser utilizados en fumadores con leve-moderada dependencia física por la nicotina. En fumadores con dependencia severa (7 ó más puntos en el test de Fagerström), conviene utilizarlos a dosis altas y en combinación con los chicles de nicotina.
- Los parches de nicotina deben ser utilizados durante un periodo no inferior a 6-8 semanas y no superior a 12. La suspensión precoz del parche de nicotina, antes de la 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.
- Los parches deben ser utilizados a dosis altas durante las primeras 4-6 semanas. En el caso de parches de 16 horas, la dosis alta recomendada es de 25 mg/día; esta dosis se consigue con la utilización conjunta de un parche de 15 mg más otro de 10. Para el parche de nicotina de 24 horas la dosis alta es de 21 mg/día.

En la tabla III se muestran los efectos adversos y las contraindicaciones de este tipo de tratamiento^{1-8,15-18} (es una adaptación de otra de la referencia 18).

Utilización de la TSN en Atención Primaria

Para instaurar un tratamiento adecuado para el paciente fumador es imprescindible realizar un diagnóstico correcto, como se hace ante cualquier patología, por ello resulta interesante para Atención Primaria clasificar al fumador en tres niveles y teniendo en cuenta tres parámetros: el grado de dependencia física por la nicotina, el número de paquetes/año, y si se puede hacer, la medición de los niveles de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado (Cooximetría).

Tabla III
Parche de nicotina

Eficacia.

Tasa de cesación: 30-35% al cabo del año de seguimiento.

Efectos adversos.

- *Locales:*
 - Eritema.
 - Exantema.
 - Prurito.
 - Eczema.

Nota aclaratoria: Aparecen durante los primeros quince días de tratamiento. Su frecuencia es escasa: 3-18%. Se suelen autolimitar y no obligan a retirar tratamiento.

- *Sistémicos:*
 - Cefalea. Mialgias.
 - Insomnio. Sueños vividos.
 - Náuseas. Hipo.
 - Mal sabor de boca.
 - Palpitaciones. Mareos.
 - Parestesias.

Nota aclaratoria: Aparecen con menor frecuencia que los efectos adversos locales(1-9%). Se autolimitan y no obligan a retirar tratamiento.

Contraindicaciones.

- *Absolutas:*
 - Infarto de miocardio de menos de 4 semanas de evolución.
 - Angina inestable.
 - Arritmias cardíacas severas.
- *Relativas:*
 - Embarazo.
 - Lactancia.

El grado de dependencia física por la nicotina se obtiene mediante la realización del test de Fagerström, el número de paquetes/año, resulta de multiplicar el número de cigarrillos que fuma al día, multiplicado por el número de años de fumador y dividido por 20.

Obtenidos estos parámetros clasificamos al fumador en diferentes tipos. En el siguiente apartado se expone de forma general el tratamiento adecuado con los fármacos, dosis y tiempo, en relación a la clasificación descrita.

Clasificación del paciente fumador

1. Fumadores con bajo grado de dependencia y leve intensidad de tabaquismo

Se considera que estos fumadores son aquellos que tienen de 1 a 3 puntos en el test de Fagerström y que consumen <5 paquetes/año y tienen <15ppm de CO en el aire espirado. En estos fumadores se pueden considerar los siguientes tipos de TSN, a las siguientes dosis:

- En caso de utilizar chicles de nicotina de 2 mg, la dosis sería la siguiente: 1 pieza cada 90 – 120 minutos durante 8 a 10 semanas, reduciendo la dosis progresivamente a partir de la 6ª semana.

- En caso de utilizar parches de nicotina de 16 horas de liberación la dosis sería la siguiente: 15 mg al día durante 6 semanas, y después 10 mg al día durante 2 semanas, y después 5 mg al día durante 2 semanas.
- En caso de utilizar parches de nicotina de 24 horas de liberación, la dosis sería la siguiente: 21 mg al día durante 6 semanas; y después 14 mg al día durante 2 semanas, y después 7 mg al día durante 2 semanas.

2. Fumadores con moderado grado de dependencia y moderada intensidad de tabaquismo

Se considera que estos fumadores son aquellos que tienen de 4 a 6 puntos en el test de Fagerström y que consumen entre 5 y 15 paquetes/año y tienen de 15 a 25 ppm de CO en el aire espirado. En estos fumadores se pueden considerar los siguientes tipos de TSN, a las siguientes dosis:

- En caso de utilizar chicles de nicotina, estos serían de 4 mg, la dosis sería la siguiente: 1 pieza cada 90 – 120 minutos durante 10 a 12 semanas, reduciendo la dosis progresivamente a partir de la 8ª semana.
- En caso de utilizar parches de nicotina de 16 horas de liberación la dosis sería la siguiente: 25 mg al día durante 6 semanas, y después 15 mg al día durante 2 semanas, y después 10 mg al día durante 2 semanas.
- En caso de utilizar parches de nicotina de 24 horas de liberación, la dosis sería la siguiente: 21 mg al día durante 6 semanas; y después 14 mg al día durante 4 semanas, y después 7 mg al día durante 2 semanas.

En este grupo de fumadores, y sobretodo en aquellos que a pesar de la utilización correcta del tratamiento padezcan síntomas del síndrome de abstinencia deberían consumir tratamiento combinado: chicles mas parches de nicotina.

3. Fumadores con alto grado de dependencia y severa intensidad de tabaquismo

Se considera que estos fumadores son aquellos que tienen de 7 o más puntos en el test de Fagerström y que consumen más 15 paquetes/año y tienen más de 25 ppm de CO en el aire espirado. En estos fumadores se pueden considerar los siguientes tipos de TSN, a las siguientes dosis:

- En caso de utilizar chicles de nicotina, estos serían de 4 mg, la dosis sería la siguiente: 1 pieza cada 60-90 minutos durante 12 semanas, reduciendo la dosis progresivamente a partir de la 10ª semana.

En algunos casos es conveniente mantener hasta 3, 6 e incluso 12 meses el tratamiento.

- En caso de utilizar parches de nicotina de 16 horas de liberación la dosis sería la siguiente: 25 mg al día durante 6 semanas, y después 15 mg al día durante 2 semanas, y después 10 mg al día durante 4 semanas.
- En caso de utilizar parches de nicotina de 24 horas de liberación, la dosis sería la siguiente: 21 mg al día durante 6 semanas; y después 14 mg al día durante 4 semanas, y después 7 mg al día durante 4 semanas.

En este grupo de fumadores, y sobretodo en aquellos que a pesar de la utilización correcta del tratamiento padezcan síntomas del síndrome de abstinencia deberían consumir tratamiento combinado: chicles mas parches de nicotina.

TSN combinada

La combinación de dos tipos de TSN con diferente forma de liberación, una rápida, generalmente el chicle, para conseguir controlar mas eficazmente el craving, y otra, lenta, generalmente el parche, para conseguir controlar mejor los síntomas del síndrome de abstinencia, es una forma de TSN que ha sido comprobada en varios ensayos.²³ En todos ellos se ha demostrado que la utilización de terapia combinada es más eficaz que la de cada una de ellas por separado. La OR es de 1.9 (95% IC 1.3- 2.6). y el nivel de evidencia B.^{1,23} Es importante señalar aquí que este incremento de la eficacia que obtiene la terapia combinada es debido más a la combinación de dos formas de administración de nicotina (rápida y lenta a la vez) que a la administración de mayores dosis de nicotina¹. A pesar de la evidencia científica que sustenta la combinación de diferentes formas de TSN para incrementar la eficacia del tratamiento, las regulaciones legales siguen impidiendo que esta forma de tratamiento pueda ser especificada en los prospectos de las diferentes presentaciones. Sería muy importante y beneficioso para la salud pública que este tipo de trabas legales pudieran ser solventadas lo antes posible.²⁵

Reducción del consumo del tabaco como paso previo a la cesación completa utilizando TSN

Se define como reducción del consumo de tabaco la disminución del número de cigarrillos diarios en al menos el 50%, y mantener esta reducción, al menos, durante cuatro meses. La reducción debe ser verificada por un descenso sostenido de los niveles de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado³².

Existen *tres tipos de fumadores* en los que estaría indicado un planteamiento terapéutico de esta índole:

1. fumadores que no quieren dejar de fumar pero que se muestran proclives a reducir significativamente el número de cigarrillos consumidos al día;
2. fumadores que, queriendo dejar de fumar, encuentran muchas dificultades en conseguirlo y se muestran frustrados ante la idea de abandonar de forma brusca el consumo de tabaco; y, por último,
3. fumadores que queriendo dejar de fumar no quieren hacerlo de forma brusca y prefieren realizar una reducción progresiva del número de cigarrillos que consumen diariamente.

Eficacia y seguridad de uso de la TSN en la reducción como paso previo a la cesación

Durante los últimos años se han realizado un gran número de estudios y ensayos clínicos en los que se ha analizado la eficacia de la reducción como paso previo a la cesación³³⁻³⁵. Tomando en consideración los resultados de la mayoría de ellos se observa que reducir el número de cigarrillos consumidos al día no sólo incrementa la motivación para realizar intentos de abandono definitivo del tabaco, sino que también, aumenta las posibilidades de conseguirlo. Así, en uno de estos estudios se encontró que el 24.9% de los fumadores que reducían su consumo a la mitad conseguía dejar de fumar al cabo de los dos años de seguimiento en comparación con sólo el 5.8% de los que no habían reducido. En otro estudio se encontró que la reducción en el consumo de cigarrillos a la mitad aumentaba las posibilidades de dejar de fumar en comparación con aquellos que no lo reducían. OR: 2.96 (95% IC 1.90-4.61). En un tercer estudio se determinó que aumentaba cuatro veces la motivación por dejar de fumar en aquellos que reducían a la mitad su consumo de tabaco en comparación con los que no lo hacían³³. Es decir, estos estudios demostraron que la reducción de al menos al 50% del número de cigarrillos consumidos al día, incrementaba la motivación para dejar de fumar e incrementaba las posibilidades de abstinencia³³⁻³⁵.

No obstante, el mantenimiento de una reducción significativa en el consumo diario de cigarrillos es difícil sin ayudarse de tratamiento. Por ello, se ha realizado una serie de ensayos clínicos cuyo principal objetivo fue determinar la eficacia de la utilización de TSN como forma de conseguir una reducción significativa y mantenida del número de cigarrillos diarios. Los diferentes ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo que se llevaron a cabo, demostraron que la

utilización de TSN no sólo fue significativamente más eficaz que placebo para conseguir una reducción intensa y mantenida del consumo de tabaco, sino que también se encontró que las cifras de abstinencia puntual al cabo del año de seguimiento eran significativamente superiores en aquellos que obtuvieron reducción utilizando TSN en comparación con aquellos que utilizaron placebo. Las cifras de abstinencia al año oscilan entre 28-16% en el grupo activo frente al 9-5% en el grupo placebo³³⁻³⁵. Así, se demostró que uno de cada 25 pacientes que utilizó TSN para reducir el consumo de cigarrillos alcanzó la abstinencia al cabo del año de seguimiento, OR 25.4 (95% IC 16.7- 45.5)³³⁻³⁵.

El más reciente meta-análisis ha encontrado que existe evidencia científica suficiente que muestra la eficacia de esta forma de tratamiento, OR 2.06 (95% IC 1.34- 3.15). Además, se ha mostrado que esta forma de tratamiento tiene una adecuada relación coste/eficacia, por cuanto que facilita que muchos fumadores que no querían dejar de fumar, puedan abandonar el tabaco³⁵.

Consideraciones clínicas

Es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones en el manejo clínico de los fumadores en proceso de reducción progresiva³⁶:

- a. El fumador iniciará tratamiento para reducir el número de cigarrillos que consume diariamente, pero, sabiendo, que el objetivo final será el abandono definitivo.
- b. Se recomienda que el proceso se realice en tres fases:
 - i. La primera fase se desarrolla desde el día que se inicia la reducción hasta que se alcanza el 50% de la misma. Debe durar entre 8 a 10 semanas. Es imprescindible que el fumador utilice chicles de nicotina para ayudarse en este proceso. Se recomienda que sustituya 2 cigarrillos por una pieza de chicle.
 - ii. La segunda fase se extiende hasta el día en que se abandona por completo el tabaco. Debe durar entre 8 y 10 semanas. Igualmente se deben utilizar chicles de nicotina. En esta fase se recomienda que cada cigarrillo sea sustituido por una pieza de goma de mascar.
 - iii. La última etapa se corresponde con el tiempo en el cual el sujeto ya no consume tabaco, abandonando progresivamente los chicles de nicotina. En general tiene una duración de 2 a 3 meses.
- c. Se recomienda que aquellos fumadores que consumen más de 20 cigarrillos diarios o que tienen alto grado de dependencia física por la nicotina,

utilicen chicles de 4 mg; y que aquellos que consumen 20 cigarrillos o menos, o que tienen moderado o bajo grado de dependencia, utilicen los chicles de 2 mg.

- d. Validación de la reducción. En todo proceso de reducción, ésta debe ser correctamente validada. Una buena forma de validar químicamente la reducción en el consumo de tabaco es mediante la utilización de cooximetría. A este respecto es necesario saber que las reducciones en el número de cigarrillos diarios se acompañan de reducciones en los niveles de CO en el aire espirado, aunque estas reducciones son siempre menos intensas que las del número de cigarrillos.
- e. Si pasados de 2 a 3 meses de utilización concomitante de chicles de nicotina y cigarrillos no se hubiera producido una reducción significativa y validada químicamente, de al menos el 50% del consumo basal, está indicado dar por fracasado el intento y suspender el tratamiento.

Situaciones especiales

• Embarazo y lactancia

De entrada, la TSN *no se recomienda* durante el embarazo y la lactancia, a menos que la madre sea incapaz de dejar de fumar.

Aquellas mujeres que fuman durante el embarazo deben saber que sus recién nacidos pueden mostrar signos de daño embriotóxico o fetotóxico. Dado que la prescripción de fármacos en el embarazo y la lactancia se halla bastante restringida, es controvertido el empleo de la TSN, ya que es difícil separar los efectos dañinos de los productos de la combustión de los cigarrillos de los de la nicotina. Se conoce la acumulación de nicotina en la leche materna, pero además pasan a la leche materna metales pesados, CO y numerosos carcinógenos.

La nicotina no causa efectos teratogénicos ni embriotóxicos. Los carcinógenos que se detectan en la orina de los neonatos son derivados del tabaco y no son metabolitos de la nicotina. La unión de la nicotina en el tronco cerebral alcanza su máximo hacia la mitad del embarazo, lo que sugiere que los efectos adversos de la nicotina se deben esperar que ocurran desde la mitad hasta el final del embarazo. No obstante, haciendo una adecuada valoración del binomio riesgo/beneficio, parece adecuada la utilización de TSN como ayuda para dejar de fumar a la mujer embarazada fumadora que no ha podido dejar de fumar a pesar de las terapias psicológicas adecuadas a su situación. El nivel de evidencia es el C^{1,27}.

En este sentido la *Society for Research on Nicotine and Tobacco* (SRNT) recomienda que se utilice la TSN

en mujeres embarazadas que no han conseguido dejar de fumar con motivación, y antes de la 18ª semana de gestación, y que se administre mejor chicle que parche de nicotina.

• Ganancia de peso

El abandono del consumo del tabaco se sigue de incremento ponderal. Las principales causas de recaída por las que se vuelve a fumar son tres: el síndrome de abstinencia, la depresión y el aumento de peso, éste ha sido invocado como la causa de más del 40% de las recaídas en mujeres fumadoras que quieren dejar de serlo. La utilización de chicles de 4 mg de nicotina reduce el incremento ponderal que se sigue después del abandono. Se ha encontrado que a mayor dosis de nicotina ingerida en forma de chicles mayor reducción de la ganancia de peso.

• Enfermedad cardiovascular

Ningún tipo de TSN está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular. En estudios realizados en individuos sanos que han utilizado el chicle durante 5 años, no se ha podido demostrar ningún incremento de las enfermedades cardiovasculares²⁹. Tampoco se han encontrado evidencias de mayor riesgo de alteraciones en el ECG, arritmias, angina, o muerte súbita en enfermos cardiovasculares que han utilizado TSN en su proceso de deshabitación tabáquica. También se señala que la TSN tiene menor riesgo de producir infarto agudo de miocardio que el consumo de cigarrillos²⁹.

• Enfermedades psiquiátricas

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

La utilización de TSN como forma de tratamiento del tabaquismo en pacientes psiquiátricos fumadores puede ser recomendada con evidencia científica C¹.

• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La eficacia de la TSN en fumadores con EPOC ha sido analizada en varios ensayos clínicos². Se ha encontrado que tanto parches como chicles son eficaces para ayudar a los fumadores con EPOC a dejar de fumar. No obstante, en estos casos se prefiere la utilización de altas dosis de nicotina y la prolongación del tratamiento tanto tiempo cuanto sea necesario².

Utilización de TSN para la prevención de recaídas

De acuerdo al etiquetado de las distintas formas de TSN los chicles no pueden ser utilizados por un periodo de tiempo superior a los seis meses y el uso de parches no

puede superar las 12 semanas. No obstante, un buen número de fumadores, probablemente aquellos con mayor dependencia, están tan acostumbrados a la nicotina que necesitan prolongar más el uso de la TSN con el objetivo de mantenerse abstinentes y evitar una recaída en las primeras semanas después del abandono de la misma. Algunos estudios sugieren que la prolongación de la utilización de la TSN se acompañaría de un leve incremento en su eficacia sin causar aumento de los efectos adversos²⁸.

Los meta-análisis han demostrado que después de una recaída puntual, las posibilidades de fracaso completo del tratamiento aumentan considerablemente²⁸. Un reciente estudio ha encontrado que el incremento de dosis en parches de nicotina después de un episodio de recaída puntual en sujetos que estaban siendo tratados con parches a las dosis habituales, contribuía a una disminución del riesgo de progresión de la recaída puntual a fracaso completo^{28,30,31}.

Utilización de TSN en el periodo inmediato al abandono

Hasta el momento sólo dos estudios han evaluado la eficacia de la utilización de parches de nicotina en el periodo inmediato al día de abandono^{21,24}. En uno de ellos se encontró que la utilización de parches de nicotina 15 días antes del día de abandono ayudaba al fumador a reducir la ingesta de nicotina en sus últimos días como fumador, además de incrementar la eficacia del tratamiento después del primer mes de abandono, en comparación con los que utilizaron parches placebo en el periodo pre-cesación²¹. En el otro, se encontró un incremento significativo de la abstinencia completa a los seis meses de seguimiento en el grupo que utilizó parches activos pre-cesación en comparación con el placebo²⁴. Esta es una nueva modalidad de tratamiento farmacológico del tabaquismo que merece ser estudiada más en profundidad.

Utilización de TSN en el mercado "over the counter" (OTC)

Todos los fármacos que se contemplan en la TSN se pueden adquirir sin prescripción médica, en las oficinas de farmacia, y por lo tanto los fumadores pueden acceder a ellos sin ningún requisito.

Los diferentes meta-análisis han demostrado que la utilización de parches de nicotina en población general sin supervisión de un profesional sanitario y sin ofertar apoyo psicológico mantienen su eficacia para ayudar a los fumadores a dejar de serlo^{1,15}. Las cifras muestran que un fumador duplica sus posibilidades de tener éxito en un intento de abandono si utiliza parches por su cuenta, aun sin recibir ningún tipo de apoyo psicológico. OR 1.8 (95% IC 1.2- 2.8). Evidencia B¹.

Bupropion

El bupropion se comercializa en forma de comprimidos de liberación sostenida que contienen 150 mg de sustancia activa.

No se conoce con exactitud cual es el mecanismo de acción de este fármaco, aunque se sabe que actúa a nivel del núcleo accumbens inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina; este efecto explicaría la reducción del craving que los fumadores experimentan cuando lo utilizan. Se ha encontrado que este efecto es significativamente mayor en fumadores con un especial genotipo: DRD2-taq11 A2/A2³⁷. También inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina en el núcleo ceruleus consiguiendo con ello una reducción significativa de la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina³⁷. Recientes estudios in vitro han detectado que bupropion es un inhibidor funcional no competitivo de los receptores nicotínicos de acetil -colina. Esta actividad anti-nicotínica puede contribuir a su eficacia en el tratamiento de la dependencia nicotínica.

Un meta-análisis demostró que bupropion a dosis de 300 mg día durante un periodo de 7 semanas se asociaba con un incremento significativo de la abstinencia continua al final del tratamiento, con una OR de 2.71 (95% IC 1.88-4.07); a los doce meses de seguimiento, la OR fue de 2.10 (95% IC 1.62-2.73)³⁸. Más recientemente, otro meta-análisis que ha evaluado la eficacia de bupropion en 19 ensayos clínicos ha encontrado una OR de 2.06 (95% IC 1.77-2.40)³⁹. Además se conoce que la eficacia de esta medicación está relacionada con la dosis, con su concentración plasmática media y con la concentración sanguínea de sus metabolitos. Los fumadores que utilizan bupropion a dosis de 100 mg, 150 mg ó 300 mg diarios tienen 1.42, 1.69 y 2.84 veces respectivamente más probabilidades de dejar de fumar que aquellos que reciben placebo. Es más, se ha observado que la probabilidad de dejar de fumar se incrementa 1.01 veces por cada incremento de 1 mcg/l en la concentración sanguínea de los metabolitos de bupropion.

Se debe advertir al fumador que utilice este fármaco que el consumo de alcohol puede disminuir el umbral epileptógeno, y que podría desencadenar la aparición de convulsiones; hay otros fármacos que también se deben evitar, como la cafeína ya que podría actuar como desencadenante para fumar.

Según los estudios y la experiencia clínica con bupropion, éste fármaco está indicado para cualquier fumador que haga un intento serio para dejar de fumar y que consuma más de 10 cigarrillos al día y que no tenga contraindicaciones.

En la tabla IV se muestra la dosis, los principales efectos adversos y contraindicaciones del bupropion (es una adaptación de otra de la referencia 18)^{1-8, 37-44}.

Tabla IV
Bupropion

Eficacia.

Tasa de cesación: 30-35% al cabo del año de seguimiento.

Dosis.

Debe ser utilizado durante un periodo de 7 a 9 semanas a dosis de 300 mg diarios en dos tomas de 150 mg cada una. 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 periodo se incrementará la dosis a dos comprimidos de 150 mg. Conviene tomar un comprimido a primera hora de la mañana en el momento de levantarse y el segundo ocho horas después. En fumadores de 65 o más años de edad o con insuficiencia renal o hepática significativa o con bajo peso (menos de 45 Kg) se recomienda bajar la dosis a la mitad.

Efectos adversos.

- Sequedad de boca. (7-12%)
- Insomnio. (10-31%)
- Inestabilidad. (3-8%)
- Cefalea. (3-17%)
- Náuseas. (3-5%)
- Manifestaciones alérgicas cutáneas. (2-14%)
- Convulsiones (0,1%)

Nota aclaratoria: La reducción de dosis ayuda a reducir la aparición de estos efectos adversos.

Contraindicaciones.

- Epilepsia.
- Trastornos convulsivos.
- Bulimia o anorexia nerviosa.
- Uso simultáneo de IMAO
- Cirrosis hepática.
- Trastorno bipolar.

Precauciones de uso.

Debe ser utilizado con precaución en las siguientes circunstancias:

- Fumadores en situaciones que reducen el umbral convulsivante: antecedentes de alcoholismo o de traumatismo cráneo-encefálico, fumadores en proceso de retirada de benzodiazepinas, etc.).
- Fumadores que están utilizando medicación que reduce el umbral convulsivante: antipsicóticos, teofilina, corticosteroides sistémicos, quinina, antidepresivos, antidiabéticos orales, etc.

Situaciones especiales

• **Ganancia de peso**

La mayoría de fumadores que abandonan el tabaco ganan peso. Aunque es muy amplio el rango de ganancia, en general se ganan entre 3 y 4 Kg. No obstante, un 10% de fumadores puede llegar a ganar entre 8 y 10 Kg.¹

El bupropion ayuda a controlar la ganancia de peso asociada al abandono del tabaco. El nivel de evidencia es el B¹. En una reciente revisión de ensayos clínicos que incluyó a más de 8000 fumadores tratados con bupropion, los autores establecen que el aumento de peso en los fu-

madores que recibieron tratamiento activo fue significativamente menor que en aquellos que utilizaron placebo, sobretudo en tres grupos: los que utilizaron bupropion a corto plazo pero mantuvieron la abstinencia continua, los que recibieron tratamiento a largo plazo, y los que combinaron bupropion con parches de nicotina⁴².

• **Enfermedad cardiovascular**

El bupropion obtuvo tasas de abstinencia continúa a los 12 meses de seguimiento significativamente más altas que el placebo, en un estudio que incluyó más de 600 fumadores con problemas cardiovasculares: 22% frente al 9%. Además no se encontró incremento de reacciones adversas en el grupo tratado con el fármaco en comparación con los que recibieron placebo⁴³. Un reciente estudio ha analizado la incidencia de muerte súbita en más de 9000 pacientes que han recibido bupropion. Se determinó que el cociente de incidencia no era significativo: 0.50 (0.12, 2.5)⁴⁴.

Vareniclina

La vareniclina es un nuevo fármaco de reciente introducción en España que ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y Productos Sanitarios como tratamiento específico para dejar de fumar. Es un fármaco que, como el bupropion, requiere prescripción médica para que se dispense en las oficinas de farmacia, aunque no se encuentra financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Posee un mecanismo de acción diferente a la TSN y al bupropion ya que actúa como agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Al ser agonista parcial cumple características de los agonistas y de los antagonistas. Por ser un agonista tiene la capacidad de estimular el receptor nicotínico y por ello es capaz de controlar el craving y el síndrome de abstinencia. Pero, por ser un antagonista, es capaz de bloquear los efectos que la nicotina produce sobre el receptor. Por ello su utilización en un fumador que esta dejando de fumar, facilita que las recaídas que pueda padecer no se acompañen de sensación placentera y recompensa, y por ello este fármaco ayuda a evitar que una recaída se convierta en fracaso. Otra de sus características es que se elimina casi en su totalidad a través de la orina sin metabolización hepática, ello hace que no presente problemas de interacción con otros medicamentos⁴⁵.

El más reciente meta-análisis que la Cochrane Library ha realizado, señala que la utilización de vareniclina en un intento por dejar de fumar multiplica por tres las posibilidades de éxito al cabo del año de seguimiento, en comparación con la utilización de placebo: OR 3.22 (95% IC 2.43-4.27). Igualmente se encontró que este fármaco ayudó a más fumadores a dejar de serlo que

el bupropion: OR 1.66 (95% IC 1.28-2.16). Las náuseas fueron el efecto adverso más común, aunque la mayor parte de las veces fueron de intensidad leve y con tendencia a la autolimitación en el tiempo⁴⁶.

La tabla V muestra la dosis, los principales efectos adversos y contraindicaciones de la vareniclina⁴⁶ (es una adaptación de otra de la referencia 18).

Tabla V
Vareniclina

Eficacia.

Tasa de cesación: 30-35% al cabo del año de seguimiento.

Dosis.

Durante la primera semana los sujetos podrán fumar y deberán utilizar el fármaco a dosis de 0.5 mg una vez al día, durante los tres primeros días y después a dosis de 0.5 mg dos veces al día hasta completar la primera semana. Pasado este tiempo, el sujeto deberá abandonar el consumo de tabaco y comenzar a utilizar el fármaco a dosis de 1 mg dos veces al día hasta completar doce semanas de tratamiento.

Efectos adversos.

- Náusea. (28%)
- Flatulencia. (2-5%)
- Insomnio. (13-15%)
- Sueños anormales. (11-13%)

Nota aclaratoria: Las náuseas suelen aparecer en la primera semana de tratamiento. En más del 70% de los casos son leves y no obligan a suspender el tratamiento. Se autolimitan en el tiempo y no suelen requerir tratamiento.

Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad a vareniclina

Utilización a largo plazo

Hasta el momento se han realizado dos estudios en los que se utilizaba vareniclina a largo plazo. Uno de ellos mostró que la prolongación del uso de vareniclina hasta completar 24 semanas de tratamiento producía un incremento significativo de los índices de abstinencia continua con respecto al placebo, tanto a los seis como a los doce meses de seguimiento: 70,6% frente a 49,6%, OR 2,48 (95% IC 1.95-3.16) a los seis meses, y 43,6% frente a 36,9%, OR 1,34 (95% IC 1.06-1.69) a los 12 meses⁴⁶. Un hallazgo importante es que el incremento del tiempo de tratamiento no aumentó los efectos adversos. Estos resultados abogarían a favor de prolongar el tratamiento con vareniclina durante 24 semanas, en aquellos fumadores que logren la abstinencia al cabo de las 12 primeras semanas de tratamiento. No obstante, son necesarios más estudios antes de establecer esta indicación.

Otro estudio analizó la eficacia de vareniclina a las dosis habituales frente a placebo, pero utilizada de forma ininterrumpida durante 12 meses. El estudio incluyó a un total de 251 fumadores en el grupo activo frente a 126 en el placebo. Los resultados fueron llamativos y se observó que

la tasa de abstinencia puntual nunca fue menor del 35,1% y llegó a ser del 49% a las 8 semanas de tratamiento. Las diferencias con respecto a placebo fueron significativas en todo momento. No se detectó una mayor intensidad de efectos adversos conocidos ni aparecieron nuevos⁴⁷.

Seguridad de uso

El pasado 14 de diciembre de 2007 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hizo públicas las conclusiones del CHMP en relación a la aparición de síntomas depresivos en algunos fumadores que tomaban vareniclina para dejar de fumar. El CHMP considera que debe actualizarse la información del producto (ficha técnica y prospecto) con objeto de advertir a los profesionales sanitarios y a los pacientes que se ha notificado la aparición de sintomatología depresiva en pacientes que estaban intentando dejar de fumar con vareniclina, y que esta sintomatología puede incluir ideación suicida o intento de suicidio.

Puede consultarse la *nota pública* y el *documento de preguntas y respuestas* de la EMA en su página Web <http://www.emea.europa.eu/>; tomando como base las conclusiones del CHMP, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- Vareniclina debe utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica.
- Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente, independientemente de que tenga o no antecedentes, desarrolle síntomas depresivos, alteraciones graves de la conducta e ideación suicida. Todos los pacientes en tratamiento con este medicamento deben ser informados al respecto.
- En el caso de que en un paciente en tratamiento con vareniclina aparezca cualquiera de esas alteraciones debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Bibliografía

1. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, 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. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Task Force Recommendations: Smoking cessation in patients with respiratory diseases: A high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390-427.
3. Akehurst RL, Bennett D, Berry C, et al. Guidance on the use of nicotine replacement therapy and bupropion for smoking cessation. National Institute for clinical excellence. www.nice.org.uk. Marzo 2002.
4. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-999.
5. Pérez Trullen A, Clemente Jiménez L. Presente y futuro de los tratamientos para dejar de fumar. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(4): 241-246.

6. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:35-41.
7. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, González de Vega JM, et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 335:499-506.
8. Jiménez Ruiz CA, Granda Orive JI, et al. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(9): 409-418.
9. Cornuz J, Pinget C, Gilbert A, Paccaud F. Cost-effectiveness analysis of the first line therapies for nicotine dependence. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(3): 201-206.
10. De Granda Orive JI, Gutierrez Jiménez T, Martínez Albiach JM. La financiación de los tratamientos para dejar de fumar a través del sistema nacional de salud puede incrementar su éxito. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(12): 666.
11. Fagerström KO, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15(2): 107-116.
12. Cadoni C, Di Chiara G. Differential changes in the accumbens medial shell and core dopamine in behavioural sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol* 2000; 387:R23-R25.
13. Caggiula AR, Donny EC, Chaudrin, et al. Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiol Behav* 2002; 77:683-687.
14. Rose JE, Behn FM, Westmen EC, Johnson M. Dissociating nicotine and non-nicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67:71-81.
15. Stead L, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD000146.
16. Fagerström KO, Jiménez Ruiz CA. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. En: Monografías Neumomadrid. Tabaquismo. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S. (eds). Madrid. 2004. p: 101-110.
17. Shiffman S, Shadel WG, Niaura R, et al. Efficacy of acute administration of nicotine gum in relief of cue-provoked cigarette craving. *Psychopharmacol* 2003;166: 343-350.
18. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuesta de financiación. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(4): 213-219.
19. Shiffman S, Fant R, Buchhalter R, Girchell J, Henningfield J. Nicotine delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2(3):563-577.
20. Tonnessen P, Paoletti P, Gustavsson G, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir* 1999; 13: 238-246.
21. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Kukovich P. Precessation treatment with nicotine skin patch facilitates smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2006; 8(1): 89-101.
22. Niaura R, Sayette MA, Shiffman S. Comparative efficacy of rapid-release nicotine gum vs Nicorette® in relieving smoking cue-provoked craving. Presented at: Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco; February 19-22, 2003; New Orleans.
23. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs JK, Gusstavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995;24:41-47.
24. Schuurmans MM, Diacon AH, Van Biljon X, Bolliger CT. Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial. *Addiction* 2004 99(5):634-640.
25. 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: 219-220.
26. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescents tobacco addiction. *Pediatrics* 2005; 115(4): 407-414.
27. Jiménez Ruiz CA. Tratamiento sustitutivo con nicotina en el embarazo. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(8): 404-409.
28. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews 2005 Issue 1 Art. No. CD003999.
29. Joseph A, Norman S, Ferry L, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-1798.
30. Rigotti NA, Munafo MR, Murphy MGF, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2002 Issue 4 Art No: CD 001837.
31. Moller A, Villebro N. Interventions for preoperative smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2005 Issue 3 Art No: CD 002294.
32. Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO. Reducción hasta dejarlo: árbol de decisión. *Prev Tab* 2006; 8(Supl 1):34-37.
33. Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K, Jorgensen T. Smoking reduction intervention in a large population-based study. *Prev Med* 2005; 40: 112-118.
34. Bolliger CT, Zellweger J P, Danielsson T, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000; 321: 329-333.
35. Wang D, Connock M, Barton P, et al. Cut down to quit with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of the effectiveness and economic analyses. *Health Technol Assess* 2008;12(2):1-156.
36. Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO. Un nuevo planteamiento del tratamiento del tabaquismo. *Prev Tab* 2006; 8(Supl 1):1.
37. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol* 2003; 22(5). 541-548.
38. 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.
39. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2004 Issue 4 Art No: CD 000031.
40. Davis WB, Perel JM, Rudolph GR, et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:349- 357.
41. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Bupropion SR for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-433.
42. Filozof C, Fernández Pinilla M, Fernández Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5:95-103.
43. Tonstad S, Farsang D, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946-955.
44. Hubbar R, Lewis S, West J, et al. Bupropion and the risk of sudden death: a self- controlled case series analyses using the Health Improvement Network. *Thorax* 2005; 60: 848-850.
45. Zierler-Brown SL, Kyle JA. Oral varenicline for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 2007; 41(1): 95-99.
46. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation. Cochrane database of systematics reviews. 2007 Issue 1 Art No CD006103.
47. Williams KE, Reeves KE, Billing CB, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Current Med Res and Opinion* 2007; 23(4): 793-801.