



ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO

Josep Maria Ramon Torell
Cristina Masuet Aumatell

Unitat de Tractament del Tabaquisme
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Resum

Las intervenciones para hacer frente al tabaquismo se han mostrado rentables médicamente y presentan una combinación de consejo y tratamiento farmacológico que se considera el método de referencia para el tratamiento del fumador, considerado como un adicto crónico a la nicotina. Disponemos de dos grandes grupos de fármacos de primera línea que podemos utilizar en el tratamiento del tabaquismo: la terapia sustitutiva con nicotina y los tratamientos no nicotínicos, entre los cuales hay el bupropión y la vareniclina. Según los resultados científicos, todos han mostrado una eficacia superior al placebo en el tratamiento del fumador y una seguridad aceptable en cuanto a su uso. Estas pruebas son extensibles a la combinación de diferentes fármacos en el tratamiento del fumador con un perfil de adicción elevada, para el cual, como mínimo, se duplican las tasas de éxito a largo plazo. Los medicamentos de segunda línea (nortriptilina y clonidina) tienen que tener un uso excepcional, dada la gran variedad de fármacos de primera línea a nuestro alcance. En un futuro, no será excepcional la medicina personalizada en el tratamiento del tabaquismo en la cual, en base a determinados perfiles genéticos, podremos escoger la mejor terapia para un fumador concreto.

**Palabras clave: Terapia sustitutiva con nicotina-
Tratamientos no nicotínicos- Tratamiento del tabaquismo**

Introducción

El tabaquismo es la primera causa evitable de morbimortalidad en Cataluña, y es la causa de un 30% de enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral agudo, enfermedad vascular periférica) del 80% de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y de entre el 30 y

el 80% de cánceres de diferente localización (cáncer de pulmón, cáncer de labio, boca y faringe, cáncer de laringe, esófago, páncreas, vejiga urinaria, riñón o cérvix), con unos porcentajes más bajos en el sexo femenino.¹

La inhalación del humo del tabaco, debido a la presencia de radón, níquel, arsénico, asbesto y cadmio, entre otros carcinógenos, y de su efecto físico sobre el miocardio y el árbol vascular y respiratorio, convierte el tratamiento del tabaquismo en una prioridad para la salud pública.

Cuando los fumadores son dependientes del tabaco, la deshabituación es compleja, y la abstinencia continuada a largo plazo, un reto. La mayoría de fumadores harán varios intentos, a menudo sin ningún tipo de apoyo, profesional o terapéutico, que duplicaría o triplicaría las probabilidades de éxito a largo plazo² y reduciría la mortalidad prematura hasta 10 años.³

Las estrategias de intervención para hacer frente al tabaco con eficacia demostrada incluyen el consejo asociado en tratamiento farmacológico. Por lo tanto, nos encontramos ante estrategias multimodales que actuarán sobre aspectos cognitivos, conductuales y fisiopatológicos y reducirán la sintomatología psicomotora y fisiológica de la abstinencia y el deseo de fumar.

Desde la revisión del BIT hecha en 2007,⁴ las recomendaciones terapéuticas para hacer frente al tabaquismo se han visto ligeramente modificadas, puesto que ha aparecido información nueva y adicional sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad de determinados fármacos y algunos de ellos (vareniclina), se han incorporado como fármacos de primera línea con un alto grado de apoyo en las pruebas científicas.

Tratamiento farmacológico del tabaquismo

Los últimos años hemos asistido a un incremento importante de las evidencias sobre la efectividad de los diferentes tratamientos en la ayuda del fumador que quiere dejar de fumar, y la combinación de

Tabla 1. Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento del tabaquismo

	Medicaciones de 1ª línea	Medicaciones de 2ª línea
Nicotínicos	De liberación aguda: <ul style="list-style-type: none"> • chicle de nicotina • comprimido de nicotina • espray nasal* • inhalador* • comprimidos sublinguales* De liberación prolongada: <ul style="list-style-type: none"> • parche de nicotina 	
No nicotínicos	Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"> • bupropión Vareniclina	<ul style="list-style-type: none"> • nortriptilina Clonidina

*No comercializados en España

consejo/asesoramiento y tratamiento farmacológico se presenta como el tratamiento de referencia en el manejo del tabaquismo. En la actualización de la Guía del Tratamiento del Tabaquismo del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos² los autores comparan los resultados de los fumadores que recibieron consejo y medicación con los de los que recibieron sólo consejo, y observan un incremento del 70% en las tasas de abstinencia [OR: 1,7 (1,3-2,1)].

Las diferentes medicaciones utilizadas en el tratamiento del tabaquismo se pueden clasificar (ver la tabla 1) según si son fármacos de primera o segunda línea y en tratamientos nicotínicos y no nicotínicos.

Los tratamientos de primera línea son los de elección, han sido aprobados específicamente para su utilización en el tratamiento del tabaquismo, y presentan una eficacia y seguridad probadas. Por el contrario, los de segunda línea, a pesar de que han mostrado ser eficaces, se tienen que utilizar de forma excepcional y siempre que no se pueda utilizar alguno de los anteriores.

Entre los fármacos nicotínicos de primera elección tenemos el tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN) y entre los no nicotínicos, el bupropión y la vareniclina. En cuanto a los de segunda línea tenemos la nortriptilina y la clonidina.

1. Terapia sustitutiva con nicotina

El tratamiento sustitutivo con nicotina se basa en la administración de nicotina por una vía segura y diferente de la del cigarrillo, en la cantidad suficiente para controlar o evitar las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de abstinencia nicotínica. Su uso, además de reducir los efectos de la abstinencia nicotínica, disminuiría también los efectos que inciden en posibles recaídas, como el aumento de peso, los cambios de estado de ánimo y el manejo de determinadas situaciones emocionales. Este tratamiento produce un efecto disociativo al separar la administración de nicotina del uso del tabaco.

Su principal mecanismo de acción es la estimulación de los receptores nicotínicos del área cerebral ventral, con la secreción secundaria de dopamina en el núcleo accumbens que comporta esta estimulación.

Actualmente están aprobados y comercializados

cinco tipos diferentes de dispositivos. Los de liberación aguda, entre los cuales tenemos los chicles, los comprimidos para chupar, el espray nasal y el inhalador (estos dos últimos no están comercializados en nuestro país), y los de liberación continuada, entre los cuales tenemos los sistemas de administración transdérmicos.

El número de ensayos comparativos efectuados para valorar la eficacia del TSN es bastante grande, con más de 40.000 fumadores evaluados. En estos ensayos, las tasas de éxito a los 6 o más meses en comparación con el grupo con placebo fueron significativamente superiores entre los que recibieron cualquier de estos productos [OR: 1,7 (1,6-1,8)].⁵ Los diferentes productos pueden combinarse de manera segura y su utilización combinada se asocia a unas tasas de éxito más altas si se compara con las del uso de un solo producto [OR: 1,9 (1,3-2,7)].²

1.1. Chicle de nicotina

Se trata de un sistema de liberación de nicotina formado por un complejo resinoso de nicotina y polacrilex tamponado con bicarbonato sódico. Su biodisponibilidad es del 50%, mientras que el resto de nicotina es deglutida; este porcentaje, pero, puede variar con relación a la forma de masticación. Actualmente disponemos de presentaciones de 2 y de 4 mg por pieza y su concentración máxima se logra a los 30 minutos de su utilización.

Con la masticación la nicotina se absorbe a través de la mucosa oral y estimula, como hemos dicho antes, los receptores nicotínicos cerebrales que controlan la sintomatología de abstinencia nicotínica. Los metanálisis realizados^{2,5} han demostrado la eficacia respecto al placebo (ver la tabla 2), puesto que las probabilidades de éxito a los 6 o más meses aumentan entre un 40% y un 50%. Parece que su eficacia es independiente de la duración del tratamiento y del grado de apoyo recibido por parte del fumador.²

Las indicaciones pueden ser diversas. La podemos utilizar como monoterapia de forma pautada y reglada a lo largo del día, para lograr valores constantes de nicotínemia; en este caso se dosifica en relación con la cantidad consumida, con una duración de entre 8 y 12 semanas y con una reducción progresiva de la dosis a partir de las 4 o 8 semanas. También podemos utilizar el chicle de nicotina de manera combinada con otros productos, para controlar si-

Tabla 2. Eficacia de los diferentes tratamientos farmacológicos

	Guía Americana ¹		Revisiones Cochrane	
	OR* Respecto al placebo	IC al 95%**	OR Respecto al placebo	IC al 95%
Vareniclina 2 mg	3,1	2,5-3,8	2,4	2,1-2,73
Espray nasal de nicotina	2,3	1,7-3,0	2,0	1,5-3,72
Vareniclina 1 mg	2,1	1,5-3,0	2,1	1,6-2,83
Inhalador de nicotina	2,1	1,5-2,9	1,9	1,4-2,72
Bupropión SR	2,0	1,8-2,2	1,9	1,7-2,24
Comprimidos sublinguales	-	-	2,0	1,6-2,42
Parche de nicotina (6-14 semanas)	1,9	1,7-2,2	1,7	1,5-1,82
Chicle de nicotina (2 mg)	1,5	1,2-1,7	1,4	1,3-1,52

* OR: oportunidad relativa (odds ratio)

** IC: intervalo de confianza

1. Ref. 2

2. Ref. 5

3. Ref. 13

4. Ref. 12

tuaciones intensas de deseo de fumar, a demanda de las necesidades del fumador. Hay pruebas suficientes para recomendar las piezas de 4 mg en fumadores con una gran dependencia respecto a los de 2 mg [OR: 2,2 (1,8-3,2)].⁵

Uno de los grandes inconvenientes de la utilización del chicle como monoterapia es su infradosificación, de forma que no se logra el objetivo de la TSN, que es controlar la abstinencia nicotínica. A un fumador de menos de 25 cigarrillos/día se le tiene que pautar, como mínimo, una pieza de 2 mg cada 1 o 2 horas, más una pieza adicional en situaciones de deseo fuerte de fumar. En el caso de fumadores de 25 o más cigarrillos, la pauta será idéntica pero utilizando los chicles de 4 mg.

El margen de seguridad de los chicles de nicotina es muy amplio y los efectos adversos más frecuentes son dolor mandibular, aftas bucales y dispepsia. Las únicas contraindicaciones son en pacientes con prótesis dentales y patología de la articulación temporomandibular.

Para finalizar, es importante un uso correcto del chicle: cada pieza se tiene que masticar de manera suave y lenta hasta obtener un sabor fuerte, apartarla entre la mejilla y la encía hasta que el sabor desaparezca y repetirlo durante unos 30 minutos. También tenemos que recordar al fumador que el consumo de determinadas bebidas (café, cerveza, bebidas carbonatadas) puede disminuir la absorción de nicotina y que no se tienen que utilizar de forma concomitante ni dentro de los 15 minutos después de su consumo.

1.2. Parche de nicotina

El parche de nicotina es un producto de liberación prolongada o continuada de nicotina que está constituido por una capa adhesiva y una membrana que permite la difusión de la nicotina depositada en la matriz del parche, a partir de la cual el fumador obtiene cantidades de nicotina variables y constantes, según el tamaño del parche. Actualmente disponemos de dos formas de liberación: de 16 y de 24 horas. En el primer caso, y partir de las 2 horas de su aplicación, se obtiene una concentración constante de nicotina

en la sangre a lo largo de 16 horas y, en el segundo caso, a lo largo de 24 horas.

En ambos casos, la cantidad de nicotina administrada es de 0,9 mg/h y la biodisponibilidad de la nicotina absorbida es del 100%. La cantidad de nicotina liberada por los parches de 24 horas es de 21, 14 y 7 mg respectivamente, en función del tamaño (30, 20 y 10 cm²). En cuanto a los de 16 horas, las cantidades liberadas son de 15 y 10 mg (30 y 20 cm²), mientras que actualmente no se comercializan los parches de 10 cm².

La elección entre los parches de 16 o de 24 horas se tiene que basar en las preferencias del paciente y en la existencia previa de alteraciones del sueño. En cuanto a su eficacia, no se han observado diferencias entre los dos tipos de liberación.^{2,5}

La utilización de parches de nicotina casi duplica las probabilidades de éxito a largo plazo en comparación con el placebo (ver la tabla 2) [OR: 1,9 (1,7-2,2)]² a pesar de que las tasas de abstinencia pueden variar según si se utilizan como productos de venta sin receta (un 9%) o bien dentro de intervenciones más regladas con apoyo profesional.⁵

Los parches se tienen que aplicar en zonas sin pelo, escogiendo de forma rotatoria diferentes zonas de aplicación y sin heridas ni eccemas. No hay diferencias de absorción en función de las zonas de aplicación, siempre que se respeten las recomendaciones anteriores. La duración recomendada del tratamiento es de 8 semanas, puesto que duraciones superiores no muestran una eficacia más grande,⁵ y tampoco hay evidencia del hecho que la reducción progresiva de la dosis sea mejor que suprimirla repentinamente.^{5,6} Estudios y metanálisis recientes también señalan que el pretratamiento con parches a lo largo de los 15 días previos a dejar de fumar del todo presenta un incremento de la eficacia [OR: 2,0(1,5-2,6)] respecto al grupo que no lo recibió.⁷⁻⁹

La pauta estándar se inicia con una dosis de 15 mg/16 h, o su equivalente de 21 mg/24 h, durante 4 semanas, se continúa con 10 mg/16 h durante 4

semanas más y se retira. O bien, si utilizamos los parches de 24 horas hay que continuar 2 semanas con 14 mg/24 h y se finaliza con 2 semanas de 7 mg/24 h. De todas maneras, estas dosis no serían efectivas en fumadores de 30 o más cigarrillos al día, puesto que la dosis administrada por el parche, en estos casos, no llega ni al 60% de las concentraciones habituales logradas mediante los cigarrillos.¹⁰ En estos fumadores, parece razonable, según algunos autores,¹¹ ajustar la cantidad de nicotina recibida según el consumo, a pesar de que la Guía Americana² no observa ningún beneficio adicional [OR: 1,1 (1,0- 1,3)]. Estas dosis superiores a las estándar han mostrado una buena tolerancia y seguridad.¹⁰

Una forma propuesta para calcular la dosis inicial de nicotina es administrar aproximadamente 1 mg de nicotina por cada cigarrillo.¹¹ Así, en los fumadores de menos de 10 cigarrillos/día habría que utilizar el parche de 10 mg/16 h (o bien 7 mg/24 h). Los fumadores que fuman entre 10 y 30 cigarrillos/día podrían recibir la dosis estándar de 15 mg/16 h (o bien 21 mg/24 h) y, finalmente, cuando el consumo sobrepasa los 30 cigarrillos/día, se calcula según la dosis propuesta de 1 mg por pitillo fumado utilizando más de un parche o bien combinando el parche y productos de liberación aguda (chicles o comprimidos). Sin embargo, no hay un consenso generalizado en cuanto al uso de dosis superiores a las estándar.

Los efectos adversos observados con más frecuencia son el eritema y el picor en el lugar de aplicación del parche, efectos que pueden ser minimizados si hay una rotación adecuada del lugar de aplicación. Otros efectos secundarios frecuentes son las alteraciones del sueño y las cefaleas. El parche está contraindicado en el caso de enfermedades dermatológicas generalizadas y se tiene que utilizar con precaución en el caso de úlcera activa y de episodio cardiovascular de menos de 30 días de evolución.

1.3. Comprimidos

Los comprimidos para chupar son un sistema de liberación aguda de nicotina que se comercializan en presentaciones de 1 y 2 mg, bioequivalentes a los chicles de 2 y 4 mg. Su mecanismo de absorción y de acción es similar a los descritos en el apartado de los chicles. Su pauta de dosificación y sus indicaciones (monoterapia o terapia combinada) es idéntica a la expuesta para los chicles. Los comprimidos se tienen que chupar y no masticar hasta obtener el gusto fuerte que indica la liberación de nicotina y, a partir de este momento, mantenerlos entre la mejilla y la encía hasta que desaparezca el gusto fuerte; este proceso se repite durante unos 15-20 minutos. Es recomendable la utilización de los comprimidos de 2 mg en los fumadores con un grado más alto de adicción.

Las ventajas respecto al chicle son la posibilidad de uso en presencia de prótesis dentales y en el caso de alteraciones de la articulación temporomandibular.

2. Tratamientos no nicotínicos

2.1. Bupropión

El bupropión, un antidepresivo monocíclico, fue el primer fármaco no nicotínico aprobado para el trata-

miento del tabaquismo. Se comercializó en los Estados Unidos en 1997 para su uso como ayuda para dejar de fumar y fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en 2000.

A pesar de que las diversas acciones que realiza el bupropión en el ámbito de los neurotransmisores en el sistema nervioso central son muy conocidas, no se conoce con exactitud su mecanismo de acción en el cese tabáquico. Presenta acciones en las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas, con la inhibición selectiva de la recaptación de dopamina y adrenalina, y con el aumento de las concentraciones de estas sustancias en la sinapsis neuronal de los núcleos accumbens y ceruli. También muestra cierto efecto antagonista sobre los receptores acetilcolinérgicos y, en definitiva, su mecanismo de acción es probablemente multifactorial.

Su formulación de liberación retardada (bupropión SR) es bioequivalente a la formulación de liberación inmediata, de la cual mejora algunos aspectos, como por ejemplo el aumento del tiempo de permanencia en el organismo, cosa que permite disminuir la frecuencia de administración a dos veces al día en lugar de tres, con una dosis total diaria efectiva de 300 mg/día. Además, se ha observado una disminución del aumento de peso con la utilización de bupropión a lo largo de la fase de tratamiento, efecto que no se observa a la cabeza del año en los fumadores que han recibido 7 semanas de tratamiento.¹²

Las pautas recomendadas se inician con 150 mg/día durante los primeros 6 días y se continúa, a partir del séptimo día, con 300 mg repartidos en dos tomas de 150 mg por la mañana y por la noche (siempre con intervalos superiores a las 8 horas entre las dos) por un periodo de 7 a 12 semanas.

Su eficacia en comparación con el placebo se presenta a la tabla 2, donde se observa un éxito doble a largo plazo [OR: 2,0 (1,8-2,2)].^{2,12} En comparación con otras medicaciones de primera elección, no se ha mostrado superior a los parches [OR: 1,0 (0,9- 1,2)],² pero la vareniclina tiene un 52% más de éxitos a las 52 semanas que el bupropión [OR: 1,5 (1,2- 1,8)].¹³ Se puede combinar con la TSN con toda seguridad y la asociación de bupropión y parche incrementa la abstinencia en comparación con los parches a solas.²

El insomnio y la sequedad de boca son los efectos adversos más frecuentemente asociados al bupropión. El insomnio depende de la dosis y con una reducción de dosis (150 mg/día) se controla con facilidad. Otros efectos son cefalea, ansiedad, diarrea y náuseas. Se han observado algunos casos de hipertensión arterial durante el tratamiento y, sobre todo, en el caso de asociación con TSN^{12,14} de forma que se recomienda la monitorización de las cifras de tensión arterial a lo largo del tratamiento. Entre los efectos graves hay las convulsiones, reacciones alérgicas y trastornos neuropsiquiátricos, como ideaciones o conductas suicidas y agresividad. El uso del bupropión está contraindicado durante el embarazo, en fumadores con antecedentes de trastorno bipolar, en cualquier patología que modifique el umbral convulsivo, en casos de anorexia, en casos de utilización de inhibido-

res de la monoaminoxidasa y en el caso de cirrosis hepática. En el caso de insuficiencia renal se tiene que reducir la dosis a 150 mg/día. Su utilización en pacientes cardiovasculares y respiratorios crónicos se ha mostrado segura.

2.2. Vareniclina

El desarrollo farmacéutico de la vareniclina se basa en el conocimiento de la estructura y la funcionalidad de los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos y de los efectos que los causaba un producto natural obtenido de una planta, la citosina, que se ha usado históricamente en los países del este de Europa para dejar de fumar.

El tartrato de vareniclina fue desarrollado el 1997 como un agonista parcial selectivo de los receptores de acetilcolina nicotínicos (RnACh), y fue aprobado por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) el mayo de 2006 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el septiembre de 2006. Se comercializa en España para uso clínico desde enero de 2007.

Su mecanismo de acción se basa en los efectos selectivos sobre los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, con efectos agonistas y antagonistas y, por lo tanto, es un agonista parcial de estos receptores. Por un lado, la vareniclina actúa como la nicotina, aumentando el tono dopaminérgico en determinadas zonas cerebrales y, en consecuencia, haciendo disminuir las ganas de fumar y mejorando los síntomas de abstinencia nicotínica (efecto agonista). Por otro lado, bloquea los receptores nicotínicos y reduce la secreción de dopamina inducida por la nicotina, cosa que hace disminuir secundariamente el refuerzo positivo (efecto antagonista)¹⁵.

La vareniclina se absorbe casi en su totalidad después de la administración oral con una gran biodisponibilidad, y logra las concentraciones plasmáticas máximas entre las 3 y las 4 horas después de su administración con concentraciones constantes a partir de los 4 días de la administración. Es eliminada por la orina prácticamente sin modificaciones (92% de la dosis administrada) con una semivida de aproximadamente 24 horas. No hay ninguna evidencia que indique una modificación en la farmacocinética del fármaco en los pacientes con afectación renal; de todos modos, se recomienda un ajuste de la dosis (no sobrepasar los 0,5 mg/24 h) en pacientes con afectación renal grave (depuración < 30 ml/min). En pacientes geriátricos y con enfermedades hepáticas no hay que ajustar la dosis. No ha mostrado interacciones con otros fármacos.

La pauta habitual recomendada es de 0,5 mg una vez al día durante 3 días, seguido de 0,5 mg cada 12 horas 4 días más y, a partir del día D (día elegido para dejar de fumar), 1 mg cada 12 horas durante 12 semanas, que se puede alargar a 12 semanas adicionales en caso de riesgo de recaída.¹⁶

Los metanálisis publicados^{2,13} concluyen (tabla 2) que la abstinencia es superior en el grupo de la vareniclina en comparación con el grupo del bupropión y el grupo de placebo [OR: 2,4 (2,1- 2,7)]. Cuando se analizan

los estudios con vareniclina administrada a dosis de 1 mg/ día, las tasas de éxito son el doble que las observadas en el grupo de placebo (tabla 2).^{2,13} A pesar de que las evidencias de la eficacia de la vareniclina respecto a los parches de nicotina se basan en estudios abiertos,¹⁷ se ha mostrado ligeramente más efectiva que la TSN a las 52 semanas, con una OR de 1,4 (0,9-1,9).

Las náuseas en un 30% de los casos y el insomnio en un 15% han sido los efectos adversos que se han observado con más frecuencia con el uso de la vareniclina, tanto en los ensayos clínicos efectuados como en los pocos estudios que existen de efectividad y seguridad del fármaco utilizado en condiciones clínicas reales.¹⁸⁻²⁰ La mayor parte de los efectos secundarios dependen de la dosis y una reducción a 1 mg/día (en una sola toma o en dos de 0,5 mg) puede reducir o eliminar los síntomas. Es importante, para minimizar las náuseas, que los comprimidos se ingieran durante o al final de las comidas. Otros efectos adversos menos frecuentes son sueños vividos, cefaleas, flatulencia, dispepsia y estreñimiento. En los diferentes ensayos efectuados, entre un 7 y un 14%¹⁸⁻²⁰ de los pacientes con vareniclina abandonaron el tratamiento debido a los efectos secundarios. Las tasas de efectos adversos graves observados en los ensayos son bajas y muy similares a las del grupo de placebo (6,5% en el grupo con vareniclina y 6% en el grupo con placebo).

Desde su aprobación inicial en 2006 se han publicado varios efectos psiquiátricos y precauciones que hay que tener en cuenta,²¹ como cambios de conducta, pensamiento suicida, depresión y conducta agresiva, que podrían estar relacionados con la vareniclina; la relación, pero, no es concluyente. De todas maneras, la FDA²¹ recomienda la monitorización de estos síntomas neuropsiquiátricos por parte de los profesionales y suspender el tratamiento si aparecen. En un análisis postcomercialización reciente de 80.660 fumadores, de los cuales 10.973 utilizaron vareniclina, las tasas de ideaciones suicidas, depresión y autolesiones fueron similares a las del grupo que recibió TSN.²² Las únicas contraindicaciones absolutas son el uso en embarazadas y durante la lactancia. Los estudios existentes a día de hoy en pacientes cardiovasculares y con EPOC^{23,24} han mostrado su eficacia y seguridad en estos pacientes.

2.3. Nortriptilina

La nortriptilina es un antidepresivo tricíclico que se ha mostrado eficaz en el tratamiento del tabaquismo, a pesar de que no ha sido aprobado como indicación para dejar de fumar y se considera un fármaco de segunda elección. Sus mecanismos de acción se basan en sus efectos de inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y facilita la deshabitación tabáquica mediante su mecanismo noradrenérgico que reduce la sintomatología de la abstinencia nicotínica. Se ha mostrado eficaz, con unas probabilidades de éxito que duplican [OR: 1,8 (1,3-2,6)] las obtenidas con el grupo con placebo.¹²

Las dosis de mantenimiento recomendadas son de 75 mg/día (se puede llegar a los 100 mg/día); se empieza con 25 mg entre 2 y 4 semanas antes de dejar

de fumar y se va incrementando progresivamente la dosis hasta los 75 mg que se mantendrán durante 12 semanas. Los efectos adversos son frecuentes y los más evidentes sueño sedación, sequedad de boca, visión borrosa y cefaleas. Está contraindicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con arritmias recientes.

2.4. Clonidina

La clonidina es, como la nortriptilina, un medicamento de segunda elección en el tratamiento del tabaquismo y tampoco tiene la indicación aprobada para el tratamiento del tabaquismo. La clonidina es un agonista de los receptores noradrenérgicos α_2 . Se ha mostrado eficaz, con un incremento del 60% de las tasas de éxito en comparación con el placebo [OR: 1,6 (1,2-2,1)].²⁵ Se puede encontrar en forma de comprimidos y de parche. El tratamiento se inicia entre 5 y 7 días antes de dejar de fumar y se administran dosis crecientes hasta lograr los 0,3-0,4 mg/día durante 6-8 semanas.

Los efectos adversos son muy frecuentes (70% de los pacientes) y acostumbran a ser mareo, sedación y sequedad de boca. La retirada del fármaco tiene que ser progresiva para evitar la hipertensión de rebote.

3. Otros tratamientos

Dentro del apartado del TSN no se han mencionado los productos no comercializados en nuestro país, como el spray nasal, el inhalador o los comprimidos sublinguales (ver la tabla 2). Dirigimos a quien esté interesado en estos productos a la revisión Cochrane,⁵ donde se presenta un estudio de su eficacia.

En cuanto a otros fármacos antidepressivos diferentes a nortriptilina y a bupropión, no se han obtenido resultados de su eficacia en la deshabituación tabáquica.¹² Tampoco las revisiones hechas sobre el uso de los ansiolíticos (diazepam, buspirona) no han dado resultados de su eficacia.²⁶ Finalmente, los resultados de los estudios no son concluyentes en cuanto al uso de la acupuntura como ayuda para dejar de fumar.²⁷

Conclusiones

Sólo el 3-6% de los fumadores que intentan dejar de fumar sin ayuda son abstinentes a los 12 meses. La principal guía que recoge las intervenciones para hacer frente al tabaquismo² subraya que el tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica y que las evidencias científicas existentes ponen de manifiesto que la combinación de consejo profesional y la utilización de uno o más fármacos de primera línea son intervenciones con eficacia probada para dejar de fumar.

No hay un consenso claro sobre cual tiene que ser el fármaco de elección ante la ausencia de contraindicaciones y algunos autores²⁸ basan sus recomendaciones de elección de un fármaco por encima de otros con relación a su grado de eficacia, la familiaridad del médico con su uso, las preferencias del paciente y, finalmente, la presencia de patologías que

hacen más eficaz un fármaco por encima del resto, como es el caso de las patologías duales. Según las evidencias recogidas, la combinación de más de uno de los fármacos de primera línea, en el caso de fumadores más dependientes, mejora las tasas de éxito, y la combinación de medicaciones de liberación aguda y parches o bupropión duplicaría las probabilidades de abstinencia en estos fumadores, mientras que de momento no existen pruebas que indiquen la seguridad y la eficacia de la combinación de la vareniclina con otras medicaciones de primera línea.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía.

1. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998.
2. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: Department of Health and Human services, 2008.
3. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.
4. Saltó E, Valverde A. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Boletín de información terapéutica* 2007; 19: 29-34.
5. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 23(1): CD000146.
6. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur J Resp J* 1999; 13: 238-46.
7. Rose JE, Behm FM, Westman EC et al. Precessation treatment with nicotine skin patch facilitates smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2006; 8: 89-101.
8. Schuurmans MM, Diacon AH, Van Bijljon X et al. Effect of pretreatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with nicotine patch: a randomized controlled trial. *Addiction* 2004; 99: 634-40.
9. Shiffman S, Ferguson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a metaanalysis. *Addiction* 2008; 103: 557-63.
10. Dale LC, Hurt R, Offord KP et al. High dose nicotine patch therapy: percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995; 274: 1353-8.
11. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden D. Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 314-26.
12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 24(1): CD000031.
13. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 8(12): CD006103.
14. Johnston JA, Fiedler J, Glover ED, et al. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 23: 744-52.
15. Rollema H, Chambers LK, Coe JW et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985-94.
16. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
17. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from randomized open-label trial. *Thorax* 2008; 63: 717-24.
18. Ebbert JO, Wyatt K, Hays JT, Klee EW, Hurt R. Varenicline for smoking cessation efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4: 355-62.
19. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
20. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
21. US Food and Drug administration. The smoking cessation aids varenicline and bupropion: suicidal ideation and behavior. *FDA Safety Newsletter* 2009; 2(1): 1-4.
22. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805.

23. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 221-9.

24. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2010; 139(3): 591-9. Epub 2010 set. 23.

25. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3: CD000058.

26. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 4: CD002849.

27. White AR, Rampes H, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 25(1): CD000009.

28. P Bader, P McDonald, P Selby. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tobacco Control* 2009; 18: 34-42.

Visita la web:
www.cedimcat.info



Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalizado** para el paciente

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Febrero 2011**

En el próximo número: **Retirada del tratamiento con benzodiazepinas**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Joaquim Esperalba Iglesias. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Amelia Troncoso, Maite Alay, Rafael Albertí, Jordi Camarasa, Xavier Bonafont, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Anna Feliu, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Rosa Madrdejós, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Neus Rams, Berta Sunyer.

Secretaría técnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composición y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaría Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica es
miembro de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**

