



## TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL TABAQUISME

**Esteve Saltó i Araceli Valverde**

Direcció General de Salut Pública,  
Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

### Resum

El tabaquisme, a banda de representar un dels problemes de salut pública més importants, és una addicció crònica que requereix tractament, sovint de tipus farmacològic. Es disposa de dos grans grups de fàrmacs per a la deshabitació tabàquica: les teràpies substitutives amb nicotina (TSN) amb diverses presentacions (oral, transdèrmica, nasal) i els agents no nicotínics (bupropió, vareniclina, clonidina i nortriptilina). D'acord amb l'evidència científica disponible, es pot configurar un grup fàrmacs de primera línia (TSN, bupropió i, segurament ben aviat, vareniclina) que en monoteràpia o en combinació han mostrat un increment significatiu de les taxes d'abstinència perllongada i han doblat les probabilitats d'èxit respecte al placebo. Són medicaments, en general, amb un bon perfil de seguretat i només el bupropió requereix un control més exhaustiu de possibles contraindicacions o interaccions amb altres processos o fàrmacs. La teràpia combinada està indicada principalment en pacients amb alta dependència o que no aconsegueixen deixar de fumar en monoteràpia; generalment es combinen una forma d'alliberació ràpida per via oral o nasal amb una altra més lenta, com el pegat transdèrmic. En segona línia terapèutica s'utilitzen la clonidina i la nortriptilina, que poden resultar d'utilitat en pacients fumadors que no poden beneficiar-se de fàrmacs de primera elecció i/o que tenen perfils molt específics. Existeix un camp d'investigació important en aquest tipus de tractaments que probablement oferirà a mitjà termini nous productes per a la deshabitació tabàquica.

**Paraules clau:** teràpia substitutiva amb nicotina, TSN, bupropió, vareniclina, tractaments no nicotínics.

### Introducció

El tabac és el principal agent mediambiental que causa malaltia en les persones, tant si s'inhala activament com a fumador o involuntàriament com a fumador passiu. Els principals processos associats etiològicament al consum de cigarrets són diversos tipus de càncer (oral, faringe, laringe, esòfag, tràquea i pulmó; ronyó, bufeta urinària i

pàncrees), malalties respiratòries cròniques (bronquitis i emfisema), malalties cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, processos cerebrovasculars i malaltia vascular perifèrica), alteracions en la gestació i augment de processos infecciosos en el tracte respiratori superior; a més, la inhalació passiva de fum del tabac pot afavorir o agreujar el desenvolupament d'asma i al·lèrgies durant la infància.<sup>1</sup> La mortalitat atribuïble al tabaquisme no baixa del 15% en la majoria dels països amb dècenns de consum i està creixent en aquelles latituds on s'hi han incorporat més recentment. Es coneix també molt bé l'efecte beneficiós que té l'abandonament del tabac. En la persona exfumadora, els riscos globals i específics d'emmalaltir o morir davallen ràpidament, i entre dotze i quinze anys després de la cessació són pràcticament idèntics als d'una persona que no ha fumat mai.<sup>2</sup>

Les mesures per controlar el tabaquisme constitueixen un dels mitjans més efectius per millorar la salut i la qualitat de vida de les poblacions i s'han convertit en una de les prioritats sanitàries.<sup>3,4</sup> Els objectius prioritaris són, d'una banda, la prevenció de l'inici en la població adolescent i jove, i de l'altra, l'estímul i l'ajuda al fumador que vol deixar de fumar. S'hi afegeix també com a eix bàsic d'actuació la creació i el manteniment d'un ambient social i espais lliures de fum. Les polítiques globals per a la prevenció inclouen bàsicament: mesures fiscals (com l'augment del preu del tabac), la regulació de la promoció i la publicitat, i les mesures que regulen els espais sense fum en els diferents àmbits de la vida quotidiana. Amb relació a l'ajuda a la persona fumadora, els programes dirigits a fomentar la cessació tabàquica inclouen principalment intervencions dels professionals sanitaris en el seu context assistencial, la disponibilitat o accés als tractaments farmacològics i no farmacològics disponibles, l'existència d'unitats especialitzades, recursos a distància (com les *quitlines* telefòniques) i l'extensió de programes comunitaris que fomentin l'abandonament (celebració del dia sense fumar, *Quit and Win* i altres).

### Els fàrmacs en la deshabitació tabàquica

L'abordatge terapèutic de la persona fumadora inclou tot un conjunt de mesures no farmacològiques, com el consell breu o la intervenció mínima, que s'han d'utilitzar sempre i en tots els casos, i altres mesures específiques (com les intervencions intenses de caire psicològic, per exemple) que s'han d'utilitzar de manera selectiva i indicada.<sup>5</sup>

**Taula 1. Classificació general dels fàrmacs de deshabitució tabàquica**

Primera línia*	TSN - xiclet - pegat - comprimit - esprai nasal - inhalador bucal	Teràpies nicotíniques
	Bupropió	Teràpies no nicotíniques
Segona línia	Clonidina Nortriptilina	

\* Probablement la vareniclina es convertirà en fàrmac de primera línia.

Avui dia es disposa d'un ventall creixent de fàrmacs sobre els quals hi ha evidència científica suficient que en justifica l'ús en el tractament del tabaquisme.<sup>6</sup> Per tal de centrar el tema principalment en aquells medicaments comercialitzats al nostre país, de manera operativa es poden agrupar en dos grups: fàrmacs de primera línia (la teràpia substitutiva amb nicotina, en les seves diverses presentacions, i el bupropió) i fàrmacs de segona línia (la clonidina i la nortriptilina). Es farà referència també a la vareniclina, fàrmac recentment introduït a Espanya.

### 1. Teràpia substitutiva amb nicotina

La teràpia substitutiva amb nicotina (TSN) es basa en el principi d'administrar nicotina a una persona fumadora que vol deixar de fumar, per una via diferent de l'habitual del cigarret, en quantitat suficient com per disminuir els símptomes d'abstinència, però insuficient per desenvolupar dependència. Hi ha cinc tipus de TSN depenent de la via utilitzada per subministrar la nicotina al pacient: xiclet, pegat, comprimits, esprai nasal i inhalador bucal.

#### 1.1. Xiclet de nicotina

Es tracta d'una peça de xiclet que conté 2 o 4 mg de nicotina units a una resina d'intercanvi iònic (Nicorette®, Nicotinell®). Quan la persona comença a mastegar el xiclet, la resina es combina amb els ions de sodi i potassi de la saliva; la nicotina queda aleshores lliure i l'absorbeix la mucosa orofaríngia. Arriba al torrent sanguini, es distribueix per l'organisme fins als receptors nicotínics del sistema nerviós central i produeix una disminució tant del nombre com de la intensitat dels símptomes d'abstinència nicotínica. Es facilita així l'abandonament definitiu del consum de tabac. Les diferents metanàlisis realitzades amb els estudis publicats mostren que el xiclet de nicotina millora les probabilitats d'abstinència a llarg termini entre un 50 i un 70% en relació amb el placebo [OR: 1,66 (1,52 - 1,81)].<sup>7</sup>

El xiclet de nicotina s'ha d'utilitzar correctament i aquest punt és especialment crític en aquesta forma de TSN.

S'ha d'introduir la peça de xiclet a la boca i mastegar-la suaument fins a percebre un gust fort de nicotina; en aquell moment s'ha de parar la masticació, guardar la peça entre la galta i les genives i esperar que el gust desaparegui. Quan això passi, s'ha de tornar a mastegar lentament fins que es percebi de nou el gust de nicotina a la boca, i així successivament. Amb cada mastegada s'allibera part de la nicotina continguda en el xiclet, quan es para es dona temps perquè la nicotina es torni a reabsorbir per la mucosa de la cavitat oral i faríngia fins al corrent sanguini. Un xiclet ben utilitzat pot durar entre 20 i 30 minuts. Quan la peça ja no alliberi nicotina, malgrat ser correctament mastegada, s'ha de retirar i ser reemplaçada per una altra. És imprescindible que el pacient utilitzi el xiclet seguint la dosificació que el professional sanitari li hagi pautat. En general, les persones fumadores de menys de 25 cigarrets/dia han d'utilitzar xiclets de 2 mg, a raó d'una peça cada 60-90 minuts mentre estan desperts i sense excedir els 24 xiclets diaris. Les que fumin més de 25 cigarrets/dia han d'utilitzar xiclets de 4 mg seguint la mateixa pauta. El tractament s'ha de perllongar fins a un màxim de tres mesos amb reducció gradual de la dosi a partir de la sisena-vuitena setmana. Alguns autors preconitzen l'ús del xiclet fins a sis mesos, sobretot en aquelles persones amb una alta dependència nicotínica. S'han d'evitar les begudes àcides (cafè, suc de fruita naturals, begudes refrescants, etc.) 15 minuts abans de cada presa i mentre s'estigui mastegant el xiclet, ja que aquestes begudes poden alterar l'absorció del principi actiu. És molt convenient que abans de prescriure xiclet de nicotina el pacient realitzi una prova de masticació davant del professional de la salut.<sup>8</sup> L'avantatge principal d'aquesta forma de TSN és que, en ser un mètode ràpid d'obtenció de nicotina, permet ser utilitzat per la persona fumadora quan ho necessita. L'inconvenient és que sovint no s'utilitza adequadament (infradosificació) ja que no es pren el nombre suficient de peces de xiclet i la durada del tractament tendeix a ser més curta del que seria recomanable i òptim. Per altra banda, s'ha vist que el xiclet de nicotina és una bona elecció terapèutica per

**Taula 2. Fàrmacs de primera i segona línia en el tractament farmacològic del tabaquisme**

Fàrmac	Eficàcia		Recomanació*
	OR estimada (IC 95%)	Taxa d'abstinència estimada (IC 95%)	
Xiclet de nicotina (2 mg)	1,7 (1,5 - 1,8)	23,7 (20,6 -26,7)	A
Pegat de nicotina	1,8 (1,6 - 2,0)	17,7 (16,0-19,5)	A
Esprai nasal	2,4 (1,7-3,4)	30,5 (21,8-39,2)	A
Inhalador bucal	2,1 (1,4-3,2)	22,8 (16,4-29,2)	A
Bupropió	2,1 (1,5-2,9)	30,5 (23,2-37,8)	A
Vareniclina	2,8 (2,1-3,9)	21,9 <sup>17</sup>	A
Clonidina	1,9 (1,3-2,7)	25,2 (17,7 - 33,6)	A
Nortriptilina	2,8 (1,7-4,6)]	30,1 (18,1 - 41,6)	A

\* Recomanació A: molt forta. Basada en proves d'eficàcia de nivell 1 o 2 (revisions sistemàtiques d'estudis controlats aleatoritzats o estudis controlats aleatoritzats).

Fonts: Pardell,<sup>3</sup> Silagy,<sup>7</sup> Hugues,<sup>13</sup> Gonzales D<sup>17</sup> i Gourley.<sup>21</sup>

control·lar el guany de pes que pot aparèixer després de la cessació tabàquica.<sup>9</sup>

Es considera que un 5% dels usuaris de xiclet continuen prenent-lo un any després. Per minimitzar al màxim la possible aparició de dependència a aquesta forma de TSN, cal recordar la necessitat de no allargar el tractament més enllà dels sis mesos i retirar els xiclets gradualment. Els efectes adversos més freqüents són: singlot, molèsties dentàries, dolor a l'articulació temporomandibular, mal gust de boca, nàusees i dolor/cremor epigàstric. Entre un 15 i un 30% dels pacients pateixen aquests efectes, que en general són lleus, de curta durada i rarament obliguen a suspendre el tractament.

Al marge de les contraindicacions i precaucions generals de la TSN (embaràs, lactància, accident coronari o vascular recent, *angor*, ulcus pèptic, feocromocitoma, diabetis mellitus hipertiroïdisme), l'ús dels xiclets de nicotina està formalment contraindicat en pacients amb problemes de l'articulació temporomandibular, infeccions/inflamacions orofaríngees i portadors de pròtesis dentals.

### 1.2. Pegat de nicotina

El que es coneix per pegat de nicotina és un sistema terapèutic transdèrmic constituït per tres capes: una d'inferior amb capacitat per adherir-se a la pell, una d'intermèdia que és un reservori carregat de nicotina, i una de superior de consistència dura que protegeix tot el sistema. Es tracta d'un dispositiu d'alliberació constant i controlada que permet que la nicotina arribi al corrent sanguini, es distribueix i pugui actuar sobre els receptors nicotínics. Existeixen dos tipus de pegats que es diferencien per la quantitat de nicotina que contenen i el temps d'aplicació (16 hores en el cas de Nicorette®, o 24 hores en el cas de Nicotinell®). Mitjançant l'absorció transdèrmica s'aconsegueixen nivells estables de nicotina al plasma. Les metanàlisis realitzades demostren que l'ús del pegat transdèrmic de nicotina quasi dobla les possibilitats d'èxit (abstinència a llarg termini) en comparació amb el placebo [OR: 1,81 (IC 95% 1,63 - 2,02)].<sup>7,10</sup>

Es recomana que el pegat sigui aplicat tots els dies sobre una zona de pell neta, seca, sense pèl i sense ferides. Les zones d'aplicació poden ser el tronc, el maluc o la cara anterior del braç. S'ha de retirar el dia següent a la mateixa hora (si és de 24 hores) o el mateix dia en anar a dormir (si és de 16 hores). És aconsellable que es canviï de zona d'aplicació per minimitzar els efectes d'irritació local. L'evidència científica assenyalava que els pegats han d'utilitzar-se durant un període de vuit setmanes. En alguns casos es recomana que es perllongui el tractament fins a les dotze setmanes (o més). En persones fumadores de més de 10 cigarrets diaris i amb un test de Fagerström (que mesura la dependència nicotínica) entre 2 i 6 punts, s'aconsella l'ús de pegats de 24 o de 16 hores, indistintament, ja que no s'han evidenciat diferències entre els uns i els altres.<sup>11</sup> Si es prescriuen pegats de 24 hores, les dosis absorbides han de ser de 21 mg al dia durant quatre setmanes, de 14 mg/dia durant dues setmanes i de 7 mg/dia durant les darreres dues setmanes. Si es prescriuen pegats de 16 hores, les dosis han de ser de 15 mg/dia durant quatre setmanes, de 10 mg/dia durant dues setmanes i de 5 mg/dia durant dues setmanes més. En aquesta darrera quinzena es pot allargar i substituir el pegat de 5 mg/dia per un pegat de 10 mg/dia. De manera general, cal començar amb dosis altes i mantenir-les de quatre a sis setmanes per reduir-les després progressivament. Si la dependència és elevada (Fagerström > 6) i el consum elevat (20 cigarrets o més), la pauta de dosificació s'ha d'adaptar a les característiques del pacient, incrementant les dosis en les primeres setmanes i/o allargant la durada del

tractament, que de tota manera no es recomana que es perllongui més enllà de quatre mesos, tot i que aquesta TSN no crea dependència al producte.

Es considera que el pegat transdèrmic de nicotina és una teràpia de deshabitució tabàquica molt efectiva en persones fumadores amb dependència i consums moderats.<sup>2</sup> En les que tenen una dependència alta, és recomanable l'ús conjunt amb altres formes de TSN de ràpida absorció com poden ser els xiclets, els comprimits orals o l'esprai nasal. Amb relació als efectes adversos, entre un 40 i un 50% dels pacients poden patir reaccions cutànies locals: picor, eritema, exantema, vesícules, etc., que solen ser lleus i desapareixen després de dues o tres setmanes. Es poden utilitzar pomades amb corticoides per controlar-les i cal anar canviant diàriament la zona d'aplicació del pegat. Només en un 5% dels casos, aquests efectes adversos obliguen a retirar el tractament. Altres efectes que apareixen més rarament són cefalees, insomni i trastorns del son, que poden ser minimitzats passant del pegat de 24 hores al pegat diürn de 16 hores. Les contraindicacions específiques són només algunes malalties dermatològiques com la psoriasi, el lupus eritematós, els èczemes i dermatitis atòpics, al marge de les generals de la TSN ja esmentades més amunt.

### 1.3. Comprimet de nicotina

Els comprimits de nicotina per llepar es comercialitzen a Espanya en forma de comprimits d'1 mg de nicotina que són bioequivalents a la dosi de 2 mg dels xiclets de nicotina (Nicotinell®). La utilització d'una presentació o de l'altra dependrà de les característiques i preferències del pacient, tot i que en el cas dels comprimits també s'ha d'explicar bé al fumador com ha d'utilitzar correctament aquest producte, de manera molt semblant a la del xiclet. S'ha de llepar lentament el comprimit fins que apareix el gust fort de nicotina que indica que s'està alliberant; en aquest moment s'ha de deixar el comprimit entre la geniva i la galta i esperar que el gust fort de nicotina desaparegui, la qual cosa vol dir que la nicotina s'ha reabsorbit i es pot reiniciar el procés. La pauta de dosificació és la mateixa que amb els xiclets de 2 mg.

El principal avantatge d'aquesta presentació és que és un mètode ràpid, que pot ser utilitzat pel fumador quan aquest ho necessiti i pot ser prescrit en persones amb problemes a l'articulació temporomandibular (quan està contraindicat el xiclet). L'inconvenient principal és que en moltes ocasions no s'utilitza adequadament i es tendeix a una infradosificació amb un nombre de peces i una durada del tractament inferiors als que serien aconsellables.

### 1.4. Altres presentacions de les TSN

Existeixen dues altres formes de TSN, l'esprai nasal i l'inhalador bucal, actualment no comercialitzades a Espanya (tot i que l'esprai ho va ser fins a l'any 2000, aproximadament) que cal comentar. Es tracta de dos dispositius d'alliberació ràpida de nicotina, especialment l'esprai nasal, que tenen les seves indicacions tot i que presenten alguns efectes adversos que en limiten la utilització. Les metanàlisis realitzades mostren que amb l'esprai nasal de nicotina [OR de 2,35 (IC 95% 1,66-3,38)] i amb l'inhalador bucal [OR: 2,14 (IC 95% 1,44-3,18)] s'incrementen significativament les possibilitats d'abstinència a llarg termini en relació amb el placebo.<sup>7</sup> L'esprai nasal està molt recomanat per als pacients amb dependència nicotínica elevada o molt elevada o en aquells que presentin "*craving*" (desig o necessitat imperiosa de consumir) com a principal símptoma d'abstinència. L'inhalador bucal és la presentació que més bé pot alleugerir/neutralitzar la dependència gestual i conductual, molt freqüent en la persona fumadora.

Els efectes adversos més freqüents, sobretot al principi, són rinorrea, llagrimaig, esternuts, tos, congestió nasal

i picor a la gola d'intensitat moderada o alta en les persones que utilitzen l'esprai nasal, i irritació de boca i gola, molèsties als llavis i tos en les que usen l'inhalador bucal.

Els tractaments, amb dosis decreixents autoadministrades pels mateixos pacients, s'allarguen fins a tres mesos habitualment i no es recomana allargar-los més enllà de sis mesos pel risc de creació de dependència al producte que presenten ambdues formes.

## 2. Teràpies no nicotíniques

Existeix un nombre important de teràpies i agents no nicotínics que s'han proposat com a alternatives farmacològiques en la deshabitució tabàquica. De totes les existents ens centrarem només en aquells fàrmacs de primera o segona elecció que es comercialitzen al nostre país.

### 2.1. Bupropió

Va ser la primera medicació no nicotínica aprovada per la Food and Drug Administration (FDA) l'any 1997 com a tractament de deshabitució tabàquica. L'any 2000, es va autoritzar a Espanya i actualment es comercialitza a més de 50 països de tot el món. L'hidroclorur de bupropió és un antidepressiu monocíclic que ha demostrat que fa augmentar les taxes d'abandonament tabàquic. Es presenta en comprimits de 150 mg d'alliberació sostinguda (Quomem<sup>®</sup>, Zyntabac<sup>®</sup>). Al cap de tres hores aproximadament de la ingestió de la dosi, es detecta la concentració màxima al plasma, i entre 24 i 36 hores després el 90% de la dosi ingerida és eliminada per via urinària. El bupropió actuarà en l'SNC com a inhibidor de la recaptació neuronal de dopamina en el nucleus accubens –que és el centre cerebral que modula les sensacions del plaer– i com a antagonista no competitiu del receptor nicotínic. Aquesta acció sobre el sistema dopaminèrgic explicaria que aquesta substància contribueixi a disminuir el “*craving*” de la persona exfumadora. A més, inhibeix la recaptació neuronal de noradrenalina en el locus ceruli i fa disminuir la intensitat dels símptomes d'abstinència nicotínica (ansietat, nerviosisme, irritabilitat, etc.).<sup>12</sup> La metanàlisi de tots els estudis realitzats per conèixer l'eficàcia d'aquest medicament ha mostrat que es doblen les probabilitats d'èxit mantingut en comparació amb el placebo [OR: 2,1(1,5-3,0)].<sup>13,14</sup>

Es recomana una dosi inicial de 150 mg/dia durant sis dies, per incrementar-la posteriorment a 300 mg/dia (2 comprimits) durant un període de set a dotze setmanes. Les persones que segueixen aquesta medicació han d'abandonar el consum de tabac entre set i quinze dies després d'iniciar la teràpia. Han de passar com a mínim vuit hores entre les dues dosis i s'ha de retirar el tractament si després de set setmanes es continua fumant. Els efectes adversos més freqüents són: insomni, nàusees, reaccions cutànies i sequedat de mucoses. L'insomni apareix en quasi el 40% dels casos, però pot atenuar-se recomanant al pacient que prengui el segon comprimit del dia com més allunyat millor del moment d'anar a dormir; la resta d'efectes adversos és menys intensa i freqüent. Pot ser administrat en dosis de 150 mg/dia, per disminuir l'aparició d'efectes col·laterals i continuar mantenint una bona eficàcia.

Els estudis realitzats els darrers anys amb aquesta medicació mostren que el bupropió és una bona opció terapèutica de deshabitució en tot tipus de pacients, especialment en aquells que es preocupen pel guany de pes i en els que ja han realitzat intents no reeixits amb teràpies nicotíniques.<sup>12,13</sup>

El bupropió és un medicament segur i de primera elecció en l'abordatge de la persona que fuma, però se n'han de tenir sempre presents les contraindicacions: antecedents de crisis convulsives, de traumatisme cranioencefàlic important o medicació que rebaixi el llindar convulsiu; també en el cas de pacients amb trastorns bipolars, amb bulímia/anorèxia nerviosa, amb tumors de l'SNC i aquelles persones que es mediquen amb inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO) o estan en procés de deshabitució alcohòlica o de retirada de benzodiazepines. S'ha d'utilitzar el bupropió amb precaució en pacients grans, en persones amb insuficiència hepàtica lleu a moderada o amb insuficiència renal, i reduir la dosi a 150 mg/dia i supervisar el tractament per tal de detectar precoçment possibles efectes adversos. No existeix contraindicació per als malalts cardiovasculars i no està recomanat per a embarassades i mares lactants. Si es combina el bupropió amb TSN cal monitorar regularment la pressió arterial del pacient en deshabitució pel risc d'increment que es va detectar en algun estudi realitzat.<sup>15</sup>

### 2.2. Vareniclina

És una nova medicació desenvolupada específicament com a tractament de deshabitució tabàquica i aprovada per les agències internacionals (FDA, EMEA) durant l'any 2006, que es comercialitza a Europa i a Espanya des del gener de 2007 (Champix<sup>®</sup>). Es tracta d'un agonista parcial selectiu dels receptors colinèrgics nicotínics (subtipus  $\alpha 4\beta 2$ ) que actua per dos mecanismes: com a agonista parcial redueix el “*craving*” i els símptomes d'abstinència; com a antagonista parcial bloqueja el receptor, desplaça la nicotina i disminueix tant la urgència de fumar com la satisfacció del fumador quan ho fa. De fet, es considera que el subtipus  $\alpha 4\beta 2$  interviendria en les sensacions i propietats de reforç i gratificació de la nicotina, ja que modularia l'alliberació de dopamina en el *nucleus accubens*.<sup>16</sup> La vareniclina és estructuralment molt similar a l'alcaloide d'una planta, la citisina, utilitzada i comercialitzada des de fa temps per deixar de fumar a països del centre i de l'est d'Europa. Té una semivida de 24 hores, les concentracions màximes s'obtenen entre tres i quatre hores després de la ingesta, i per les seves característiques farmacocinètiques no presenta interaccions rellevants amb altres fàrmacs. Els estudis publicats fins ara, corresponents a dos assaigs clínics de fase III, mostren resultats significativament superiors en relació amb el placebo [OR: 2,82 (2,06-3,86)] i el bupropió [OR: 1,56 (1,19-2,06)] en termes d'abstinència a llarg termini (52 setmanes).<sup>17,18</sup>

Es presenta en comprimits orals, recoberts amb una fina pel·lícula, que contenen 0,5 mg de tartrat de vareniclina. Hi ha també una presentació de comprimits d'1 mg que s'utilitza en fases més avançades del tractament i que no s'han de partir mai en dos. El tractament comença una setmana abans del dia fixat per deixar de fumar, seguint una pauta de 0,5 mg/dia durant els tres primers dies i 0,5 mg dos cops al dia entre el quart i setè dia, i es passa després a la dosi de tractament: 1 mg dos cops al dia (matí i vespre) durant les dotze setmanes següents. Es recomana que els comprimits es preguin després de menjar i de sopar (no en el moment d'anar a dormir) amb un got d'aigua. En aquelles persones que presentin nàusees molt fortes es pot reduir la dosi a la meitat, utilitzant eventualment els comprimits de 0,5 mg. Es pot allargar el tractament dotze setmanes més si es considera oportú per tal d'evitar les recaigudes.<sup>19</sup> Com en la resta de teràpies de deshabitució tabàquica, es considera que les probabilitats d'èxit són molt més elevades si el tractament farmacològic s'orienta a persones que



estan motivades per deixar de fumar i s'acompanya de suport i consell addicionals de professionals de la salut.

L'efecte advers més freqüent són les nàusees (en un 30% dels pacients amb dosi d'1 mg/dos cops al dia), generalment d'intensitat lleu o moderada, i que obliguen un 3% dels pacients a abandonar el tractament. Altres efectes menys freqüents són restrenyiment, flatulència, vòmits, cefalea i trastorns del son.<sup>17,18</sup> No hi ha contraindicacions formals però es recomanen dosis reduïdes (d'1 mg/dia) en pacients amb insuficiència renal i s'ha de valorar la funció renal en la gent gran. Per manca de dades específiques, es recomana precaució i fer un balanç de riscos i beneficis abans d'utilitzar vareniclina en embarassades, lactants, menors d'edat i malalts amb processos psiquiàtrics en actiu. Igualment falta informació de moment per recomanar pautes combinades de vareniclina amb TSN o amb bupropió.

En definitiva, l'experiència en altres països on s'ha comercialitzat abans i el seu perfil farmacològic fan pensar que la vareniclina és susceptible de convertir-se ràpidament en un fàrmac de primera elecció en la deshabitució tabàquica.<sup>20</sup>

### 2.3. Clonidina

Es una fàrmac agonista dels receptors  $\alpha_2$  del sistema nerviós central que s'ha utilitzat amb èxit en el tractament de la síndrome d'abstinència a opiacis i més recentment en la deshabitució tabàquica. Les metanàlisis més recents<sup>21</sup> mostren que la clonidina quasi dobla [OR: 1,89 (1,3-2,7)] les probabilitats d'èxit a llarg termini en relació amb el placebo. Es considera actualment un tractament de segona elecció en la deshabitució tabàquica. Es pot administrar per via oral (Catapresan<sup>®</sup>) o transdèrmica (Catapress<sup>®</sup> TTS) amb dosis creixents entre 0,1-0,4 mg/dia de dues a sis setmanes, començant el tractament dos o tres dies abans de deixar de fumar. Efectes adversos com hipotensió, mareig, sequedat de boca/mucoses i sedació, apareixen amb freqüència i no s'ha d'interrompre bruscament el tractament pel perill de crisis hipertensives de rebot. L'ús de la clonidina ha de ser supervisat mèdicament pels efectes secundaris que presenta i estaria indicat especialment per controlar la irritabilitat i la urgència de fumar en persones fumadores que presenten nivells d'ansietat i d'agitació importants no controlables amb les medicacions de primera línia.

### 2.4. Nortriptilina

Es tracta d'un antidepressiu que recentment s'ha postulat com a fàrmac de segona línia en la deshabitució tabàquica en obtenir, en un nombre relativament limitat d'estudis, l'evidència que incrementa significativament l'índex d'abstinència respecte al placebo [OR: 2,8 (1,7-4,6)]. La dosificació recomanada és de 75 mg/dia durant dotze setmanes, començant amb dosis creixents des de 25 mg/dia els tres primers dies de tractament, que s'ha d'iniciar entre 10 i 28 dies abans de deixar de fumar (Norfenazin<sup>®</sup> 25 mg, Paxtibi<sup>®</sup>). Cal vigilar l'aparició d'efectes adversos (sequedat de boca, sedació, visió borrosa, retenció urinària, cefalees i sudoració a les mans) i, especialment per sobredosificació, l'aparició d'efectes cardiotòxics (arítmies i trastorn de la conducció). El seu ús, limitat a pacients que no poden beneficiar-se d'altres fàrmacs de primera elecció, s'ha de mantenir sota un estricte control mèdic.<sup>22</sup>

### 2.5. Altres

El rimonabant, que és un antagonista dels receptors

cannabinoïdes CB-1 i que bloqueja l'alliberació de dopamina, a més de l'ús en el tractament de l'obesitat, sembla tenir, a partir d'estudis recents en fase III, un efecte d'increment de les taxes d'abstinència tabàquica. Actualment no està registrat per a aquesta indicació i s'estan revisant alguns resultats preliminars per tal de definir-ne l'eficàcia i les indicacions en relació amb la persona fumadora.

Finalment, hi ha tot un seguit de tractaments farmacològics no nicotínics que s'han utilitzat en la deshabitució tabàquica però que no presenten, ara com ara, una evidència suficient per ser utilitzats amb aquesta indicació. En aquest grup heterogeni de substàncies, dins del camp de les teràpies sobre receptors nicotínics, es troben, entre d'altres, la lobelina, la mecamilamina i la naloxona. També s'ha treballat amb antidepressius com la doxepina, la imipramina, la fluoxetina o la selegilina, i amb ansiolítics de la família de la buspirona i algunes benzodiazepines. S'han utilitzat també en aquest camp estimulants de les vies aèries superiors i farmacoteràpia aversiva. Finalment, cal esmentar dins de la teràpia genètica, la immunoteràpia nicotínica per produir vacunes nicotíniques i que representa actualment una línia prometedora d'investigació.

### 3. Teràpia combinada

Les teràpies de substitució amb nicotina permeten combinacions entre les diverses presentacions, associant generalment una forma d'alliberació controlada (com el pegat transdèrmic) amb una forma d'alliberació ràpida (xiclet, inhalador nasal o comprimit), amb la qual cosa el pacient pot obtenir pics de nicotinèmia a demanda. També s'ha descrit l'associació de TSN i bupropió.

En general, es reserva la teràpia combinada per a aquells pacients que són incapaços de deixar de fumar amb monoteràpia i/o aquells amb un grau de dependència molt elevada.

Tant a nivell internacional com estatal s'han publicat en els darrers anys tot un seguit de guies de pràctica clínica, documents de consens i recomanacions que permeten tenir una visió prou completa de les línies de tractament farmacològic vigents en el camp de la deshabitució tabàquica.<sup>6,23,24,25,26,27</sup>

### Bibliografia

- 1 Alvarez FJ. El tabaquismo como problema de salud pública. A: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M (ed). Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. Madrid: ERGON, 2006.
- 2 Pardell H, Jané M, Sánchez Nicolay I, Villalbí JR, Saltó E. Manejo del fumador en la clínica. Recomendaciones para el médico español. Madrid: Org. Médica Colegial / Barcelona: Medicina strm Ed. (Ars Médica), 2002.
- 3 Mackay J, Eriksen M, Shafey O. The Tobacco Atlas. 2a ed. Atlanta, GE: American Cancer Society, 2006.
- 4 Jha P, Chaloupka PJ. Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control. Washington DC: The World Bank, 1999.
- 5 Becoña E (ed). Córdoba R, Diaz-Maroto JL, López V, Jiménez CA, Planchuelo MA, Salvador T, Villalbí JR. Guía de procedimientos para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Madrid: CNPT, 2001. Disponible a: ) (consultat el 20.9.2007).
- 6 Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Quick Reference Guide for Clinicians. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
- 7 Siliy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000146.
- 8 Fagerstrom KO. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. Prev Med 1984 set;13(5):517-27.
- 9 Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnensen AB, Forchammer H, Stockner M. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. N Engl J Med 1988 gen 7;318(1):15-8.
- 10 Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN, Cheney RA, Hattelid K, Thompson AB, Rennard SI. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 1991 abr;151(4):749-52.
- 11 Tønnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sæve U. A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. N Engl J Med 1991 ag 1;325(5):311-5.
- 12 Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. Drug Alcohol Rev 2003 jun;22(2):203-20.
- 13 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007 gen 24;(1):CD000031.

14 Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997 oct 23;337(17):1195-202.

15 Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999 març; 7 4;340(9):685-91.

16 Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 gen 24;(1):CD006103.

17 Gonzales D, Rennard S, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an 42 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, July 5, 2006; 296: 47-55.

18 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an 42 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.

19 Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.

20 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Smoking cessation - Varenicline for smoking cessation. Technology appraisal Guidance. Juliol de 2007. Disponible a: (consultat el 20.9.2007).

21 Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000058.

22 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005 ag;7(4):491-9.

23 West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health care professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987-99.

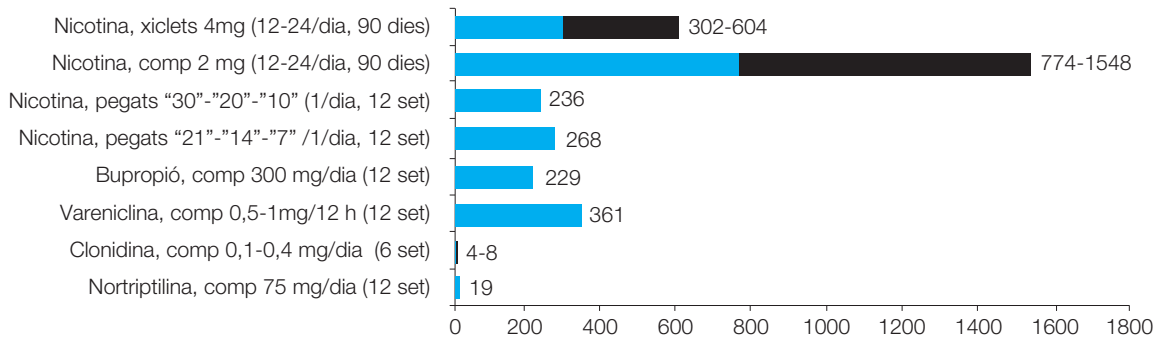
24 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Public health intervention guidance. Smoking cessation. Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings. Novembre de 2006. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/PHI1/?c=91523> (consultat el 20.9.2007).

25 Torrecilla M, Domínguez F, Torres A, Cabezas C, Jiménez-Ruiz C, Barrueco M. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del fumador. Documento de consenso. *Aten Primaria* 2002;30:310-7.

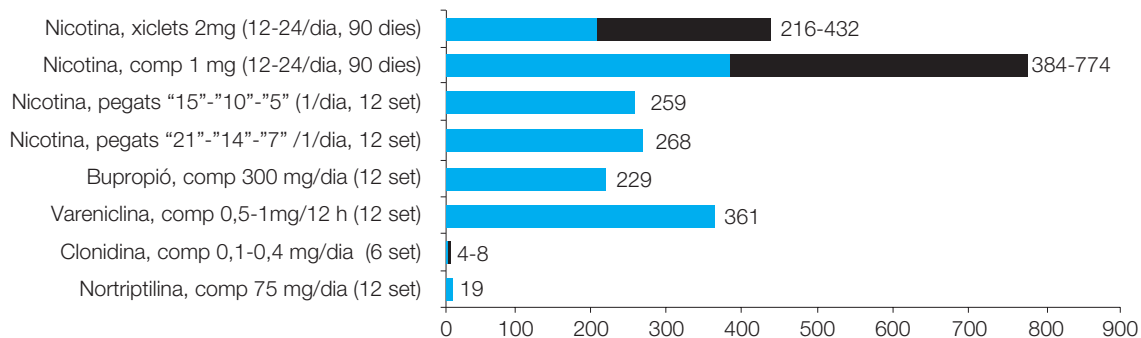
26 Jiménez-Ruiz CA, de Granda JI, Solano S, Carrión F, Romero P, Barrueco M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003;39:514-23.

27 Salvador T, Córdoba R, Planchuelo MA, Nebot M, Becoña E, Barrueco M et al. Se puede dejar de fumar. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo y Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, 2005. Disponible a: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/guiaTabaco.htm> (consultat el 20.9.2007).

## Cost del tractament farmacològic del tabaquisme dels grans fumadors



## Cost del tractament farmacològic del tabaquisme dels fumadors moderats



S'ha de tenir en compte que en el tractament de la deshabitació tabàquica es pot utilitzar una teràpia combinada  
Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) mitjà de les presentacions que més s'ajusten a la posologia i a la durada dels tractaments recomanats

Data de redacció: **Agost 2007**

En el proper número: **El trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat**

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

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Coordinador general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altiriras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madríguez, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>