



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO

Esteve Saltó i Araceli Valverde
Direcció General de Salut Pública,
Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Resumen

El tabaquismo, aparte de representar uno de los problemas de salud pública más importantes, es una adicción crónica que requiere tratamiento, a menudo de tipo farmacológico. Se dispone de dos grandes grupos de fármacos para la deshabituación tabáquica: las terapias sustitutivas con nicotina (TSN) con diversas presentaciones (oral, transdérmica, nasal) y los agentes no nicotínicos (bupropión, vareniclina, clonidina y nortriptilina). De acuerdo con la evidencia científica disponible, se puede configurar un grupo fármacos de primera línea (TSN, bupropión y, seguramente pronto, vareniclina) que en monoterapia o en combinación han mostrado un incremento significativo de las tasas de abstinencia prolongada y han doblado las probabilidades de éxito respecto a placebo. Son medicamentos, en general, con un buen perfil de seguridad y sólo el bupropión requiere un control más exhaustivo de posibles contraindicaciones o interacciones con otros procesos o fármacos. La terapia combinada está indicada principalmente en pacientes con alta dependencia o que no consiguen dejar de fumar con monoterapia; generalmente se combina una forma de liberación rápida por vía oral o nasal con otra más lenta, como el parche transdérmico. En segunda línea terapéutica se utilizan la clonidina y la nortriptilina, que pueden resaltar de utilidad en pacientes fumadores que no pueden beneficiarse de fármacos de primera elección y/o que tienen perfiles muy específicos. Existe un campo de investigación importante en este tipo de tratamientos que probablemente ofrecerá a medio plazo nuevos productos para la deshabituación tabáquica.

Palabras clave: terapia sustitutiva con nicotina, TSN, bupropión, vareniclina, tratamientos no nicotínicos.

Introducción

El tabaco es el principal agente medioambiental que causa enfermedad en las personas, tanto si se inhala activamente como fumador o involuntariamente como fumador pasivo. Los principales procesos asociados etiológicamente al consumo de cigarrillos son diversos tipos de cáncer (oral, faringe, laringe, esófago, tráquea y pulmón; riñón, vejiga urinaria y páncreas), enfermedades respiratorias crónicas (bronquitis y enfisema), en-

fermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, procesos cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica), alteraciones en la gestación y aumento de procesos infecciosos en el tracto respiratorio superior; además, la inhalación pasiva de humo del tabaco puede favorecer o agravar el desarrollo de asma y alergias durante la infancia.¹ La mortalidad atribuible al tabaquismo no baja del 15% en la mayoría de los países con decenios de consumo y está creciendo en aquellas latitudes donde se han incorporado más recientemente. Se conoce también muy bien el efecto beneficioso que tiene el abandono del tabaco. En la persona ex fumadora, los riesgos globales y específicos de enfermar o morir bajan rápidamente, y entre doce y quince años después de la cesación son prácticamente idénticos a los de una persona que no haya fumado nunca.²

Las medidas para controlar el tabaquismo constituyen uno de los medios más efectivos para mejorar la salud y la calidad de vida de las poblaciones y se han convertido en una de las prioridades sanitarias.^{3,4} Los objetivos prioritarios son, por un lado, la prevención del inicio en la población adolescente y joven, y por otro lado, el estímulo y la ayuda al fumador que quiere dejar de fumar. Se añade también como eje básico de actuación la creación y el mantenimiento de un ambiente social y espacios libres de humo. Las políticas globales para la prevención incluyen básicamente: medidas fiscales (como el aumento del precio del tabaco), la regulación de la promoción y la publicidad, y las medidas que regulan los espacios sin humo en los diferentes ámbitos de la vida cotidiana. Con relación a la ayuda a la persona fumadora, los programas dirigidos a fomentar la cesación tabáquica incluyen principalmente intervenciones de los profesionales sanitarios en su contexto asistencial, la disponibilidad o acceso a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles, la existencia de unidades especializadas, recursos a distancia (como las *quitlines* telefónicas) y la extensión de programas comunitarios que fomenten el abandono (celebración del día sin fumar, *Quit and Win* y otros).

Los fármacos en la deshabituación tabáquica

El abordaje terapéutico de la persona fumadora incluye todo un conjunto de medidas no farmacológicas, como el consejo breve o la intervención mínima, que se tienen que utilizar siempre y en todos los casos, y otras medidas específicas (como las intervenciones intensivas de carácter psicológico, por ejemplo) que se han de utilizar de manera selectiva e indicada.⁵

Tabla 1. Clasificación general de los fármacos de deshabituación tabáquica

Primera línea*	TSN - chicle - parche - comprimido - spray nasal - inhalador bucal	Terapias nicotínicas
	Bupropión	
Segunda línea	Clonidina Nortriptilina	Terapias no nicotínicas

* Probablemente la vareniclina se convertirá en fármaco de primera línea

Hoy en día se dispone de un abanico creciente de fármacos sobre los que hay evidencia científica suficiente que justifica el uso en el tratamiento del tabaquismo.⁶ Para centrar el tema principalmente en aquellos medicamentos comercializados en nuestro país, de manera operativa se pueden agrupar en dos grupos: fármacos de primera línea (la terapia substitutiva con nicotina, en sus diversas presentaciones, y el bupropión) y fármacos de segunda línea (la clonidina y la nortriptilina). Se hará referencia también a la vareniclina, fármaco recientemente introducido en España.

1. Terapia substitutiva con nicotina

La terapia substitutiva con nicotina (TSN) se basa en el principio de administrar nicotina a una persona fumadora que quiere dejar de fumar, por una vía diferente de la habitual del cigarrillo, en cantidad suficiente como para disminuir los síntomas de abstinencia, pero insuficiente para desarrollar dependencia. Hay cinco tipos de TSN dependiendo de la vía utilizada para suministrar la nicotina al paciente: chicle, parche, comprimidos, spray nasal e inhalador bucal.

1.1. Chicle de nicotina

Se trata de una pieza de chicle que contiene 2 ó 4 mg de nicotina unidos a una resina de intercambio iónico (Nicorette®, Nicotinell®). Cuando la persona empieza a masticar el chicle, la resina se combina con los iones de sodio y potasio de la saliva; la nicotina queda entonces libre y lo absorbe la mucosa orofaríngea. Llega al torrente sanguíneo, se distribuye por el organismo hasta los receptores nicotínicos del sistema nervioso central y produce una disminución tanto del número como de la intensidad de los síntomas de abstinencia nicotínica. Se facilita así el abandono definitivo del consumo de tabaco. Los diferentes metaanálisis realizados con los estudios publicados muestran que el chicle de nicotina mejora las probabilidades de abstinencia a largo plazo entre un 50 y un 70% en relación con el placebo [OR: 1,66 (1,52 - 1,81)].⁷

El chicle de nicotina se tiene que utilizar correctamente y este punto es especialmente crítico con esta forma de TSN. Se tiene que introducir la pieza de chicle en la

boca y masticarla suavemente hasta percibir un fuerte sabor de nicotina; en este momento se tiene que parar la masticación, guardar la pieza entre la mejilla y las encías y esperar que el sabor desaparezca. Cuando esto pase, se tiene que volver a masticar lentamente hasta que se perciba de nuevo el gusto de nicotina en la boca, y así sucesivamente. Con cada masticada se libera parte de la nicotina contenida en el chicle, cuando se para se da tiempo para que la nicotina se vuelva a reabsorber por la mucosa de la cavidad oral y faríngea hasta el torrente sanguíneo. Un chicle bien utilizado puede durar entre 20 y 30 minutos. Cuando la pieza ya no libere nicotina, a pesar de ser correctamente masticada, se tiene que retirar y ser reemplazada por otra. Es imprescindible que el paciente utilice el chicle siguiendo la dosificación que el profesional sanitario le haya pautado. En general, las personas fumadoras de menos de 25 cigarrillos/día tienen que utilizar chicles de 2 mg, a razón de una pieza cada 60-90 minutos mientras estén despiertos y sin exceder los 24 chicles diarios. Las que fumen más de 25 cigarrillos/día tienen que utilizar chicles de 4 mg siguiendo la misma pauta. El tratamiento se tiene que prolongar hasta un máximo de tres meses con reducción gradual de la dosis a partir de la sexta-octava semana. Algunos autores preconizan el uso del chicle hasta seis meses, sobre todo en aquellas personas con una alta dependencia nicotínica. Se tienen que evitar las bebidas ácidas (café, zumos de fruta naturales, bebidas refrescantes, etc.) 15 minutos antes de cada toma y mientras se esté masticando el chicle, ya que estas bebidas pueden alterar la absorción del principio activo. Es muy conveniente que antes de prescribir chicle de nicotina el paciente realice una prueba de masticación ante el profesional de la salud.⁸ La principal ventaja de esta forma de TSN es que, en ser un método rápido de obtención de nicotina, permite ser utilizado por la persona fumadora cuando lo necesita. El inconveniente es que a menudo no se utiliza adecuadamente (infradosificación) ya que no se toma el número suficiente de piezas de chicle y la duración del tratamiento tiende a ser más corta del que sería recomendable y óptimo. Por otro lado, se ha observado que el chicle de nicotina es una buena elección terapéutica para controlar la ganancia de peso que puede aparecer después de la cesación tabáquica.⁹

Tabla 2. Fármacos de primera y segunda línea en el tratamiento farmacológico del tabaquismo

Fármaco	Eficacia		
	OR estimada (IC 95%)	Tasa de abstinencia estimada (OC 95%)	Recomendación*
Chicle de nicotina	1,7 (1,5 - 1,8)	23,7 (20,6 -26,7)	A
Parche de nicotina	1,8 (1,6 - 2,0)	17,7 (16,0-19,5)	A
Spray 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
Bupropión	2,1 (1,5-2,9)	30,5 (23,2-37,8)	A
Vareniclina	2,8 (2,1-3,9)	21,9 ¹⁷	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

* Recomendación A: muy fuerte. Basada en pruebas de eficacia de nivel 1 ó 2 (revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados).

Fuentes: Pardell³, Silagy,⁷ Hugues,¹³ Gonzales D¹⁷ y Gourley.²¹

Se considera que un 5% de los usuarios de chicle continúan tomándolo un año después. Para minimizar al máximo la posible aparición de dependencia a esta forma de TSN, hay que recordar la necesidad de no alargar el tratamiento más allá de los seis meses y retirar los chicles gradualmente. Los efectos adversos más frecuentes son: hipo, molestias dentales, dolor en la articulación temporomandibular, mal sabor de boca, náuseas y dolor/ardor epigástrico. Entre un 15 y un 30% de los pacientes sufren estos efectos, que en general son leves, de corta duración y raramente obligan a suspender el tratamiento.

Al margen de las contraindicaciones y precauciones generales de la TSN (embarazo, lactancia, accidente coronario o vascular reciente, *angor*, úlcera péptica, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipertiroidismo), el uso de los chicles de nicotina está formalmente contraindicado en pacientes con problemas de la articulación temporomandibular, infecciones/inflamaciones orofaríngeas y portadores de prótesis dentales.

1.2. Parche de nicotina

Lo que se conoce por parche de nicotina es un sistema terapéutico transdérmico constituido por tres capas: una inferior con capacidad para adherirse a la piel, una intermedia que es un reservorio cargado de nicotina, y una superior de consistencia dura que protege todo el sistema. Se trata de un dispositivo de liberación constante y controlada que permite que la nicotina llegue al torrente sanguíneo, se distribuya y pueda actuar sobre los receptores nicotínicos. Existen dos tipos de parches que se diferencian por la cantidad de nicotina que contienen y el tiempo de aplicación (16 horas en caso de Nicorette®, o 24 horas en caso de Nicotinell®). Mediante la absorción transdérmica se consiguen niveles estables de nicotina en el plasma. Los metaanálisis realizados demuestran que el uso del parche transdérmico de nicotina casi dobla las posibilidades de éxito (abstinencia a largo plazo) en comparación con placebo [OR: 1,81 (IC 95% 1,63 -2,02)].^{7,10}

Se recomienda que el parche sea aplicado todos los días sobre una zona de piel limpia, seca, sin pelo y sin heridas. Las zonas de aplicación pueden ser el tronco, la cadera o la cara anterior del brazo. Se tiene que retirar el día siguiente a la misma hora (si es de 24 horas) o el mismo día al ir a dormir (si es de 16 horas). Es aconsejable que se cambie de zona de aplicación para minimizar los efectos de irritación local. La evidencia científica señala que los parches se tienen que utilizar durante un período de ocho semanas. En algunos casos se recomienda que se prolongue el tratamiento hasta las doce semanas (o más). En personas fumadoras de más de 10 cigarrillos diarios y con un test de Fagerström (que mide la dependencia nicotínica) entre 2 y 6 puntos, se aconseja el uso de parches de 24 ó de 16 horas, indistintamente, ya que no se han evidenciado diferencias entre los unos y los otros.¹¹ Si se prescriben parches de 24 horas, las dosis absorbidas han de ser de 21 mg al día durante cuatro semanas, de 14 mg/día durante dos semanas y de 7 mg/día durante las últimas dos semanas. Si se prescriben parches de 16 horas, las dosis han de ser de 15 mg/día durante cuatro semanas, de 10 mg/día durante dos semanas y de 5 mg/día durante dos semanas más. En esta última quincena se puede alargar y sustituir el parche de 5 mg/día por un parche de 10 mg/día. De manera general, hay que empezar con dosis altas y mantenerlas de cuatro a seis semanas para reducirlas después progresivamente. Si la dependencia es elevada (Fagerström > 6) y el consumo elevado (20 cigarrillos o más), la pauta de dosificación se tiene que adaptar a las características del paciente, incrementando las dosis en las primeras semanas y/o alargando la duración del tratamiento, que de toda manera no se recomienda que se prolongue

que más de cuatro meses, aunque esta TSN no crea dependencia al producto.

Se considera que el parche transdérmico de nicotina es una terapia de deshabitación tabáquica muy efectiva en personas fumadoras con dependencia y consumos moderados.² En las que tienen una dependencia alta, es recomendable el uso conjunto con otras formas de TSN de rápida absorción como pueden ser los chicles, los comprimidos orales o el spray nasal. En relación a los efectos adversos, entre un 40 y un 50% de los pacientes pueden sufrir reacciones cutáneas locales: picor, eritema, exantema, vesículas, etc., que suelen ser leves y desaparecen después de dos o tres semanas. Se pueden utilizar pomadas con corticoides para controlarlas y hay que ir cambiando diariamente la zona de aplicación del parche. Sólo en un 5% de los casos, estos efectos adversos obligan a retirar el tratamiento. Otros efectos que aparecen más raramente son cefaleas, insomnio y trastornos del sueño, que pueden ser minimizados pasando del parche de 24 horas al parche diurno de 16 horas. Las contraindicaciones específicas son sólo algunas enfermedades dermatológicas como la psoriasis, el lupus eritematoso, los eczemas y dermatitis atópica, al margen de las generales de la TSN ya citadas más arriba.

1.3. Comprimido de nicotina

Los comprimidos de nicotina para chupar se comercializan en España en forma de comprimidos de 1 mg de nicotina que son bioequivalentes a la dosis de 2 mg de los chicles de nicotina (Nicotinell®). La utilización de una presentación o de la otra dependerá de las características y preferencias del paciente, aunque en el caso de los comprimidos también se tiene que explicar bien al fumador como tiene que utilizar correctamente este producto, de manera muy parecida a la del chicle. Se tiene que chupar lentamente el comprimido hasta que aparece el gusto fuerte de nicotina que indica que se está liberando; en este momento se tiene que dejar el comprimido entre la encía y la mejilla y esperar que el gusto fuerte de nicotina desaparezca, lo que quiere decir que la nicotina se ha reabsorbido y se puede reiniciar el proceso. La pauta de dosificación es la misma que con los chicles de 2 mg.

La principal ventaja de esta presentación es que es un método rápido, que puede ser utilizado por el fumador cuando este lo necesite y puede ser prescrito en personas con problemas en la articulación temporomandibular (cuando esta contraindica el chicle). El inconveniente principal es que en muchas ocasiones no se utiliza adecuadamente y se tiende a una infradosificación con un número de piezas y una duración del tratamiento inferiores a los que serían aconsejables.

1.4. Otras presentaciones de las TSN

Existen otras dos formas de TSN, el spray nasal y el inhalador bucal, actualmente no comercializadas en España (aunque el spray lo fue hasta el año 2000, aproximadamente). Se trata de dos dispositivos de liberación rápida de nicotina, especialmente el spray nasal, que tienen sus indicaciones aunque presentan algunos efectos adversos que limitan la utilización. Los metaanálisis realizados muestran que con el spray nasal de nicotina [OR de 2,35 (IC 95% 1,66-3,38)] y con el inhalador bucal [OR: 2,14 (IC 95% 1,44-3,18)] se incrementan significativamente las posibilidades de abstinencia a largo plazo en relación con el placebo.⁷ El spray nasal está muy recomendado para los pacientes con dependencia nicotínica elevada o muy elevada o en aquellos que presentan "craving" (deseo o necesidad imperiosa de consumir) como principal síntoma de abstinencia. El inhalador bucal es la presentación que mejor puede aliviar/neutralizar la dependencia gestual y conductual, muy frecuente en la persona fumadora.

Los efectos adversos más frecuentes, sobretodo al principio, son rinorrea, lagrimeo, estornudos, tos, congestión nasal y picor en la garganta de intensidad moderada o alta en las personas que utilizan el spray nasal, e irritación de boca y garganta, molestias en los labios y tos en las que usan el inhalador bucal.

Los tratamientos, con dosis decrecientes autoadministradas para los mismos pacientes, se alargan hasta tres meses habitualmente y no se recomienda alargarlos más allá de seis meses por el riesgo de creación de dependencia al producto que presentan otras formas.

2. Terapias no nicotínicas

Existe un número importante de terapias y agentes no nicotínicos que se han propuesto como alternativas farmacológicas en la deshabituación tabáquica. De todas las existentes nos centraremos sólo en aquellos fármacos de primera o segunda elección que se comercializan en nuestro país.

2.1. Bupropión

Fue el primer medicamento no nicotínico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 1997 como tratamiento de deshabituación tabáquica. En el año 2000, se autorizó en España y actualmente se comercializa en más de 50 países de todo el mundo. El clorhidrato de bupropión es un antidepresivo monocíclico que ha demostrado que hace aumentar las tasas de abandono tabáquico. Se presenta en comprimidos de 150 mg de liberación sostenida (Quomem[®], Zyntabac[®]). Al cabo de tres horas aproximadamente de la ingestión de la dosis, se detecta la concentración máxima en el plasma, y entre 24 y 36 horas después el 90% de la dosis ingerida es eliminada por vía urinaria. El bupropión actuaría en el SNC como inhibidor de la recaptación neuronal de dopamina en el *nucleus accubens* –que es el centro cerebral que modula las sensaciones del placer– y como antagonista no competitivo del receptor nicotínico. Esta acción sobre el sistema dopaminérgico explicaría que esta sustancia contribuye a disminuir el “*craving*” de la persona exfumadora. Además, inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina en el *locus cerulli* y hace disminuir la intensidad de los síntomas de abstinencia nicotínica (ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, etc.).¹² El metaanálisis de todos los estudios realizados para conocer la eficacia de este medicamento ha mostrado que se doblan las probabilidades de éxito mantenido en comparación con el placebo [OR:2,1(1,5-3,0)].^{13,14}

Se recomienda una dosis inicial de 150 mg/día durante seis días, para incrementarla posteriormente a 300 mg/día (2 comprimidos) durante un período de siete a doce semanas. Las personas que toman esta medicación tienen que abandonar el consumo de tabaco entre siete y quince días después de iniciar la terapia. Tienen que pasar como mínimo ocho horas entre las dos dosis y se tiene que retirar el tratamiento si después de siete semanas se continúa fumando. Los efectos adversos más frecuentes son: insomnio, náuseas, reacciones cutáneas y sequedad de mucosas. El insomnio aparece en casi el 40% de los casos, pero puede atenuarse recomendando al paciente que tome el segundo comprimido del día cuanto más lejos mejor del momento de ir a dormir; el resto de efectos adversos es menos intenso y frecuente. Puede ser administrado en dosis de 150 mg/día, para disminuir la aparición de efectos colaterales y continuar manteniendo una buena eficacia.

Los estudios recientes realizados con esta medicación muestran que el bupropión es una buena opción terapéutica de deshabituación en todo tipo de

pacientes, especialmente en aquellos que se preocupan por la ganancia de peso y en los que ya han realizado intentos no satisfactorios con terapias nicotínicas.^{12,13}

El bupropión es un medicamento seguro y de primera elección en el abordaje de la persona que fuma, pero se han de tener siempre presentes las contraindicaciones: antecedentes de crisis convulsivas, de traumatismo craneoencefálico importante o medicación que rebaje el umbral convulsivo; también en el caso de pacientes con trastornos bipolares, con bulimia/anorexia nerviosa, con tumores del SNC y aquellas personas que se medican con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o están en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas. Se tiene que utilizar el bupropión con precaución en pacientes mayores, en personas con insuficiencia hepática leve a moderada o con insuficiencia renal, y reducir la dosis a 150 mg/día y supervisar el tratamiento para detectar precozmente posibles efectos adversos. No existe contraindicación para los enfermos cardiovasculares y no está recomendado para embarazadas y madres lactantes. Si se combina el bupropión con TSN hay que monitorizar regularmente la presión arterial del paciente en deshabituación por el riesgo de incremento que se detectó en algún estudio realizado.¹⁵

2.2. Vareniclina

Es una nueva medicación desarrollada específicamente como tratamiento de deshabituación tabáquica y aprobada por las agencias internacionales (FDA, EMEA) durante el año 2006, que se comercializa en Europa y en España desde enero de 2007 (Champix[®]). Se trata de un agonista parcial selectivo de los receptores colinérgicos nicotínicos (subtipo $\alpha 4\beta 2$) que actúa por dos mecanismos: como agonista parcial reduce el “*craving*” y los síntomas de abstinencia; como antagonista parcial bloquea el receptor, desplaza la nicotina y disminuye tanto la urgencia de fumar como la satisfacción del fumador cuando lo hace. De hecho, se considera que el subtipo $\alpha 4\beta 2$ intervendría en las sensaciones y propiedades de refuerzo y gratificación de la nicotina, ya que modularía la liberación de dopamina en el *nucleus accubens*.¹⁶ La vareniclina es estructuralmente muy similar al alcaloide de una planta, la citisina, utilizada y comercializada desde hace tiempo para dejar de fumar en países del centro y del este de Europa. Tiene una semivida de 24 horas, las concentraciones máximas se obtienen entre tres y cuatro horas después de la ingesta, y por sus características farmacocinéticas no presenta interacciones relevantes con otros fármacos. Los estudios publicados hasta ahora, correspondientes a dos ensayos clínicos de fase III, muestran resultados significativamente superiores en relación con placebo [OR: 2,82 (2,06-3,86)] y el bupropión [OR: 1,56 (1,19-2,06)] en términos de abstinencia a largo plazo (52 semanas).^{17,18}

Se presenta en comprimidos orales, recubiertos con una fina película, que contienen 0,5 mg de tartrato de vareniclina. Existe también una presentación de comprimidos de 1 mg que se utiliza en fases más avanzadas del tratamiento y que no se tienen que partir nunca en dos. El tratamiento comienza una semana antes del día fijado para dejar de fumar, siguiendo una pauta de 0,5 mg/día durante los tres primeros días y 0,5 mg dos veces al día entre el cuarto y séptimo día, y se pasa después a la dosis de tratamiento: 1 mg dos veces al día (mañana y noche) durante las doce semanas siguientes. Se recomienda que los comprimidos se tomen después de almorzar y de cenar (no en el momento de ir a

dormir) con un vaso de agua. En aquellas personas que presenten náuseas muy fuertes se puede reducir la dosis a la mitad, utilizando eventualmente los comprimidos de 0,5 mg. Se puede alargar el tratamiento doce semanas más si se considera oportuno para evitar las recaídas.¹⁹ Como en el resto de terapias de deshabituación tabáquica, se considera que las probabilidades de éxito son mucho más elevadas si el tratamiento farmacológico se orienta a personas que estén motivadas para dejar de fumar y se acompaña de soporte y consejo adicionales de profesionales de la salud.

El efecto adverso más frecuente son las náuseas (en un 30% de los pacientes con dosis de 1 mg/dos veces al día), generalmente de intensidad leve o moderada, y que obligan un 3% de los pacientes a abandonar el tratamiento. Otros efectos menos frecuentes son estreñimiento, flatulencia, vómitos, cefalea y trastornos del sueño.^{17,18} No hay contraindicaciones formales pero se recomiendan dosis reducidas (de 1 mg/día) en pacientes con insuficiencia renal y se tiene que valorar la función renal en la gente mayor. Por falta de datos específicos, se recomienda precaución y hacer un balance de riesgos y beneficios antes de utilizar vareniclina en embarazadas, lactantes, menores de edad y enfermos con procesos psiquiátricos en activo. Igualmente falta información de momento para recomendar pautas combinadas de vareniclina con TSN o con bupropión.

En definitiva, la experiencia en otros países donde se ha comercializado antes y su perfil farmacológico hacen pensar que la vareniclina es susceptible de convertirse rápidamente en un fármaco de primera elección en la deshabituación tabáquica.²⁰

2.3. Clonidina

Es un fármaco agonista de los receptores α_2 del sistema nervioso central que se ha utilizado con éxito en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos y más recientemente en la deshabituación tabáquica. Los metaanálisis más recientes²¹ muestran que la clonidina casi dobla [OR: 1,89 (1,3-2,7)] las probabilidades de éxito a largo plazo en relación con placebo. Se considera actualmente un tratamiento de segunda elección en la deshabituación tabáquica. Se puede administrar por vía oral (Catapresan®) o transdérmica (Catapress® TTS) con dosis crecientes entre 0,1-0,4 mg/día de dos a seis semanas, empezando el tratamiento dos o tres días antes de dejar de fumar. Efectos adversos como hipotensión, mareo, sequedad de boca/mucosas y sedación, aparecen con frecuencia y no se tiene que interrumpir bruscamente el tratamiento por el peligro de crisis hipertensivas de rebote. El uso de la clonidina ha de ser supervisado médicamente por los efectos secundarios que presenta y estaría indicado especialmente para controlar la irritabilidad y la urgencia de fumar en personas fumadoras que presenten niveles de ansiedad de agitación importantes no controlables con las medicaciones de primera línea.

2.4. Nortriptilina

Se trata de un antidepresivo que recientemente se ha postulado como fármaco de segunda línea en la deshabituación tabáquica al obtener, en un número relativamente limitado de estudios, la evidencia que incrementa significativamente el índice de abstinencia respecto al placebo [OR: 2,8 (1,7-4,6)]. La dosificación recomendada es de 75 mg/día durante doce semanas, comenzando con dosis crecientes desde 25 mg/día los tres primeros días de tratamiento, que se tiene que iniciar entre 10 y 28 días antes de dejar de fumar (Norfenazin® 25 mg, Paxtibi®). Hay que vi-

gilar la aparición de efectos adversos (sequedad de boca, sedación, visión borrosa, retención urinaria, cefaleas y sudoración en las manos) y, uso, limitado a pacientes que no pueden beneficiarse de otros fármacos de primera elección, se tiene que mantener bajo un estricto control médico.²²

2.5. Altres

El rimonabant, que es un antagonista de los receptores cannabinoides CB-1 y que bloquea la liberación de dopamina, además del uso en el tratamiento de la obesidad, parece tener, a partir de estudios recientes en fase III, un efecto de incremento de las tasas de abstinencia tabáquica. Actualmente no está registrado para esta indicación y se están revisando algunos resultados preliminares para definir la eficacia y las indicaciones en relación con la persona fumadora.

Finalmente, hay todo un tipo de tratamientos farmacológicos no nicotínicos que se han utilizado en la deshabituación tabáquica pero que no presentan, en la actualidad, una evidencia suficiente para ser utilizados en esta indicación. En este grupo heterogéneo de sustancias, dentro del campo de las terapias sobre receptores nicotínicos, se encuentran, entre otras, la lobelina, la mecamilamina y la naloxona. También se ha trabajado con antidepresivos como la doxepina, la imipramina, la fluoxetina o la selegilina, y con ansiolíticos de la familia de la buspirona y algunas benzodiazepinas. Se han utilizado también en este campo estimulantes de las vías aéreas superiores y farmacoterapia aversiva. Finalmente, hay que citar dentro de la terapia genética, la inmunoterapia nicotínica para producir vacunas nicotínicas y que representa actualmente una línea prometedora de investigación.

3. Terapia combinada

Las terapias de sustitución con nicotina permiten combinaciones entre las diversas presentaciones, asociando generalmente una forma de liberación controlada (como el parche transdérmico) con una forma de liberación rápida (chicle, inhalador nasal o comprimido), con lo que el paciente puede obtener picos de nicotemia a demanda. También se ha descrito la asociación de TSN y bupropión.

En general, se reserva la terapia combinada para aquellos pacientes que son incapaces de dejar de fumar con monoterapia y/o aquellos con un grado de dependencia muy elevada.

Tanto a nivel internacional como estatal se han publicado en los últimos años una serie de guías de práctica clínica, documentos de consenso y recomendaciones que permiten tener una visión bastante completa de las líneas de tratamiento farmacológico vigentes en el campo de la deshabituación tabáquica.^{6,23,24,25,26,27}

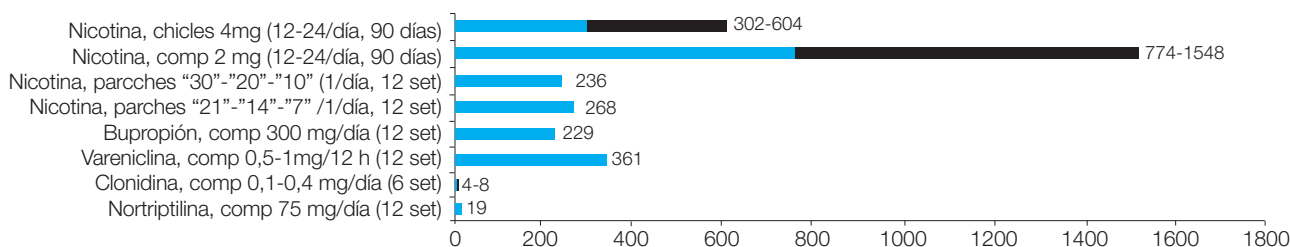
Bibliografía

- 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 en:) (consultado 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.

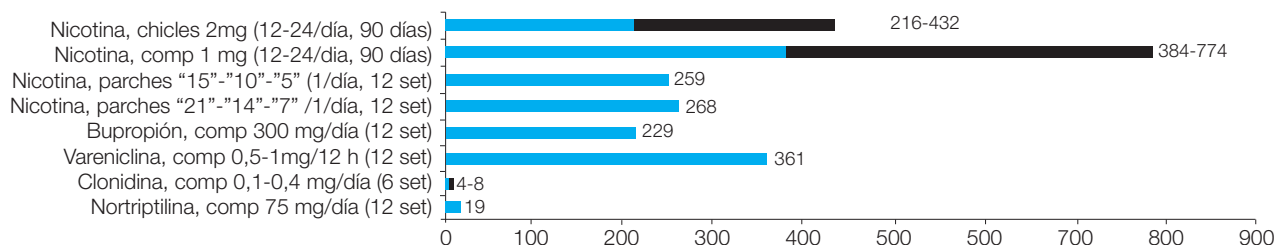
7 Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
 8 Fagerstrom KO. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. *Prev Med* 1984 set;13(5):517-27.
 9 Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnarsen AB, Forchhammer 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, Hatfield 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, Sawe 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 mar;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, Tonnesen 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. Julio de 2007. Disponible en: (consultado 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. Noviembre de 2006. Disponible en: <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 en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/guiaTabaco.htm> (consultado el 20-9-2007).

Coste del tratamiento farmacológico del tabaquismo de los grandes fumadores



Coste del tratamiento farmacológico del tabaquismo de los fumadores moderados



Hay que tener en cuenta que en el tratamiento de la deshabituación tabáquica se puede utilizar una terapia combinada. Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) medio de las presentaciones que más se ajusten a la posología y a la duración de los tratamientos recomendados.

Fecha de redacción: **Agosto 2007**

En el próximo número: **El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad**

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

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla. **Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació farmacoeconòmica: 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>