

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO

Karl O. Fagerström, Carlos Jiménez-Ruiz

El tratamiento para dejar de fumar debe incluir consejo médico y ayuda farmacológica. El tratamiento farmacológico está indicado particularmente en los pacientes con mayor grado de dependencia por la nicotina. En este capítulo se explicarán todos los tratamientos farmacológicos del tabaquismo que existen en el momento actual.

TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA (TSN)

La nicotina se absorbe rápidamente desde el humo del cigarrillo y penetra en la circulación arterial, desde donde es distribuida por todo el organismo. Más tarde los niveles de nicotina en sangre arterial disminuyen debido a esta captación de la misma por los tejidos periféricos y a su eliminación. Las diferencias arterio-venosas en la concentración de nicotina durante el consumo de los cigarrillos son muy sustanciales⁽¹⁾. Y, además, tienen importantes repercusiones farmacológicas. Las altas concentraciones de nicotina en la sangre arterial que penetra en el cerebro facilitan la rápida actuación de la misma y, en consecuencia, una más intensa respuesta farmacológica. Los niveles de nicotina cerebrales disminuyen en el tiempo comprendido entre el consumo de dos cigarrillos, y ello permite que los receptores nicotínicos se puedan re-sensibilizar, lo que logra que el sucesivo consumo de cigarrillos produzca recompensa con poca tolerancia. Ninguno de los diferentes tipos de TSN disponibles en el momento actual puede mimetizar los efectos farmacológicos que produce la nicotina de los cigarrillos.

La razón que justifica el uso de la TSN es que, cuando el fumador deja de consumir cigarrillos,

la administración de nicotina a través de un mecanismo de sustitución, como el chicle, por ejemplo, le disminuirá los síntomas del síndrome de abstinencia durante la fase inicial del abandono del tabaco. De esta forma, el sujeto podrá centrarse en superar su dependencia psíquica, social y gestual. Normalmente, la dependencia física no se mantiene mediante el uso de tratamiento farmacológico, debido a que los niveles de nicotina que se obtienen con el mismo son más bajos que los alcanzados con el cigarrillo. Después de un periodo de 2 a 6 meses, la dosis de nicotina puede irse disminuyendo progresivamente y la dependencia física va siendo reducida y, posteriormente, eliminada por completo.

Chicle de nicotina

Para obtener la más alta eficacia de los chicles de nicotina es muy importante utilizarlos de forma correcta. El chicle debe ser masticado sólo de 5 a 8 veces hasta que el sujeto note un fuerte sabor de nicotina, después el chicle debe ser dejado entre la mejilla y las encías durante unos minutos, y, más tarde, cuando el sabor de nicotina desaparezca, el sujeto deberá volver a masticar nuevamente el chicle. La masticación de la pieza de chicle elimina nicotina, que es absorbida a través de la mucosa de la oro-faringe. Es fundamental no masticar el chicle muy a menudo desde el comienzo, ya que la nicotina será liberada demasiado rápidamente y no habrá tiempo suficiente para que sea absorbida, sino que será deglutida y pasará al hígado, donde será metabolizada y perderá sus propiedades terapéuticas.

Es importante recordar que el aprendizaje del uso correcto del chicle puede llevar algún

TABLA 1. **Chicle de nicotina***Ventajas*

Alivia el *craving* después de 3 a 5 minutos de ser usado

El uso continuado del chicle proporciona sustitución de un tercio (chicles de 2 mg) a dos tercios (chicle de 4 mg) de los niveles de nicotina que se obtienen con el cigarrillo

Bajo potencial para causar dependencia

Puede ser usado *ad lib* para aliviar el *craving*

Los de 2 mg deben ser usados en los fumadores con baja dependencia, en tanto que los de 4 mg deben ser utilizados en fumadores con alta dependencia. Eficacia: *odds ratio* 1,63 (95% CI, 1,60-1,82)*

Su utilización es segura tanto a corto como a largo plazo (hasta cinco años)

Desventajas

Los fumadores deben aprender a utilizarlo. Se requiere de un periodo de aprendizaje

Si se utiliza de forma incorrecta puede producir molestias y los fumadores pueden tender a abandonarlo

Bebidas ácidas, como aquellas que contienen cafeína, pueden disminuir la absorción de la nicotina

Los fumadores tienden a utilizar menos dosis de las que realmente necesitan

Efectos adversos: hipo, náusea y acidez. 10%-25% de los casos durante las primeras dos semanas

Precio

De 1,99 euros a 3,76 euros diariamente

**Odds ratio*. Cochrane .www.dphpc.ox.ac.uk/cochrane_tobaccol

tiempo. En el momento de la prescripción del chicle, el médico deberá permitir que el sujeto haga una prueba práctica delante de él, de esta forma le podrá alertar sobre los posibles errores que esté cometiendo. Además, los fumadores deben ser avisados de que, antes de sentir los efectos beneficiosos del chicle, deberán esperar entre 2 a 3 minutos. Algunos expertos recomiendan usar el chicle durante una semana antes de dejar de fumar para aprender bien su correcto uso⁽²⁾.

Las piezas de chicle tienen dos presentaciones: de 2 mg y de 4 mg. Existe evidencia científica de que los chicles de 4 mg son más eficaces en los más dependientes^(2,3). Chicles de 4 mg deben ser utilizados en fumadores con 5 o más puntos en el test de Fagerström⁽⁴⁾. También se puede decir, aunque existe falta de evidencia para ello, que los más dependientes necesitan utilizarlo por más tiempo^(4,5). Al principio del tratamiento una pieza de chicle debe ser usada cada 1,5 horas.

Los principales efectos adversos suelen ser molestias leves, pasajeras y locales, en la orofaringe y el estómago: náuseas, vómitos, hipo y acidez. Muchos de éstos aparecen en la primera semana del uso del chicle y desaparecen al continuar usándolo y hacerlo correctamente.

El chicle no es un buen tratamiento en pacientes con problemas de la dentadura o con dolor de la articulación temporomandibular. Algunas precauciones deben ser tomadas en sujetos con angina inestable y con cardiopatía isquémica de menos de 4 semanas de evolución, aunque el uso de TSN es mejor que consumir tabaco.

Al utilizar chicle de nicotina durante todo el día se obtienen unos niveles de nicotina en sangre que representa entre un tercio y dos tercios de los obtenidos con el cigarrillo⁽⁶⁻⁸⁾. La principal ventaja del chicle es la capacidad para administrarse en el momento en que sea necesario. Aunque su principal desventaja es la gran facilidad para la infra-dosificación.

La tabla 1 muestra las principales ventajas y desventajas del chicle de nicotina.

TABLA 2. **Parche de nicotina****Ventajas**

Fácil utilización

La sobre-dosificación es excepcional

Odds ratio 1,73 (95% CI, 1,60-1,82)

Es eficaz, incluso, sin intervención mínima en OTC

Fácil prescripción, sin efectos adversos

El parche libera alrededor de 1 mg de nicotina cada hora. Se obtiene una sustitución de aproximadamente el 50% de nicotina después de 6 horas de llevar el parche

Desventajas

Es un sistema de administración fija de nicotina. No es posible la auto-regulación

Efectos adversos: picor, irritación local de la piel (10-20%), náuseas (5%) y dolor de cabeza (4%). El 2% de los sujetos abandonan el parche por irritación severa de la piel

Precio

2,01 euros a 3,01 euros por día

Parche de nicotina

Por el contrario que el chicle, el parche produce unos niveles de nicotina en sangre que son constantes y progresivos. Por ello, el parche sirve mejor para prevenir el *craving* por los cigarrillos que para combatirlo.

El parche debe ser colocado en la piel del tórax o de los brazos en una zona limpia y sin vello. Debe ponerse cada día en el momento de levantarse y quitarse cuando se va a la cama, si es que el parche es de 16 horas, o al día siguiente al levantarse, si es que el parche es de 24 horas. El parche debe ser colocado en diferente sitio cada día⁽⁹⁾. El tratamiento debe prolongarse durante 8-12 semanas. No se ha demostrado que la disminución progresiva de la dosis de nicotina en

los parches sea más eficaz que la reducción brusca. El parche de 16 horas es tan eficaz como el de 24 horas. Con el parche de 24 horas el sujeto puede obtener nicotina durante la noche y puede tener menos *craving* durante las primeras horas del día⁽⁸⁾.

Los parches de nicotina deben ser utilizados a las más altas dosis durante las primeras 6-8 semanas. Para los parches de 16 horas, se recomienda la dosis de 25 mg diarios mejor que la de 15 mg⁽¹¹⁾. Para los de 24 horas la dosis recomendada es de 21 mg diarios.

La tabla 2 muestra las ventajas y desventajas del parche de nicotina^(1-6,10-12).

Inhalador de nicotina

El inhalador puede ser utilizado bien inhalando profundamente o con inhalaciones superficiales y frecuentes. Independientemente de la forma de utilización, se obtiene un porcentaje de sustitución al cabo de 1,2 semanas de uso que ronda el 38-43%⁽¹²⁾.

Cada inhalador contiene 10 mg de nicotina y libera de 2 a 3 mg de nicotina. El inhalador debe ser mantenido a temperatura de 15 a 17 grados centígrados cuando es usado, de esta forma se obtendrá la mayor cantidad de nicotina. Cada inhalador sirve para 400 inhalaciones. El sujeto debe utilizar al menos 4 inhaladores cada día.

Una de las principales ventajas del inhalador es que sirve para combatir la dependencia gestual del sujeto al tiempo que le provee de niveles de nicotina en sangre.

La tabla 3 muestra algunos aspectos de esta forma de terapia.

Spray nasal de nicotina

Cada instilación contiene 0,5 mg de nicotina. Una dosis de *spray* consiste en la aplicación de una instilación en cada fosa nasal. A los 5-10 minutos de la instilación de 1 mg de nicotina se obtiene un pico de nicotinemia de 16 a 20 ng/ml, con el uso regular⁽¹³⁻¹⁵⁾. El *spray* da niveles de nicotina sanguínea similares a los obtenidos con el cigarrillo y de forma también parecida.

TABLA 3. **Inhalador de nicotina***Ventajas*

- Combate la dependencia gestual
- Obtiene sustituciones en torno al 38-43 %
- Odds ratio 2,08 (95 % CI, 1,60-1,82)

Desventajas

- La baja temperatura influye en los niveles de nicotina que libera
- El sujeto que lo utiliza necesita de un período de 1 a 2 semanas de aprendizaje
- No se vende en España

Se recomienda la siguiente dosificación: de 2 a 3 mg por hora mientras que el sujeto está despierto. La duración del tratamiento debe ser de 12 a 26 semanas, con reducción progresiva de la misma desde la duodécima semana. Se recomienda no utilizar más de 5 mg a la hora ni más de 40 mg al día. Los fumadores con alto grado de dependencia son los más indicados para recibir este tipo de tratamiento.

El *spray* produce más efectos adversos locales que ningún otro tipo de terapia sustitutiva. Entre ellos destacan: lagrimeo, irritación nasal, estornudos, tos e irritación conjuntival. Estos síntomas aparecen frecuentemente (80-94 %). Sin embargo la mayoría desaparecen después de los primeros días de utilización del *spray*. Alrededor del 5-10 % de los sujetos que lo utilizan no aguantan los efectos adversos y terminan por abandonar el tratamiento.

La tabla 4 muestra algunas características de esta forma de terapia.

Pastilla de nicotina

Existen dos formas de pastillas de nicotina en el mercado. Unas fabricadas por Novartis, en presentaciones de 1 y 2 mg, y otras fabricadas por GSK, en presentaciones de 2 y 4 mg. No existen datos publicados en cuanto a la eficacia y la farmacocinética de las pastillas de 1 y 2 mg.

TABLA 4. **Spray nasal***Ventajas*

- Alta y rápida liberación de nicotina. Perfil farmacocinético similar al del cigarrillo
- Eficaz para combatir el *craving*
- Muy recomendado para tratar a fumadores con alto grado de dependencia
- Odds ratio 2,27 (95 % CI, 1,60-1,82)

Desventajas

- Si se usa más de seis meses puede producir dependencia.
- Efectos adversos locales muy frecuentes: estornudos, lagrimeo, tos, irritación nasal, etc.

Precio

2,52 euros/día

Las pastillas de 2 y 4 mg liberan más cantidad de nicotina que la que liberan los chicles de la misma dosis⁽⁴⁶⁾. En el chicle se queda una cantidad residual de nicotina después de ser utilizado, en tanto que con las pastillas se libera toda la cantidad de nicotina. La pastilla debe ser colocada en la boca y en el transcurso de 20 a 30 minutos se desintegra. Debe ser desplazada en el interior de la boca de forma periódica, pero no debe ser masticada ni deglutida.

La dosis depende del grado de dependencia. Los fumadores con alta dependencia deben utilizar pastillas de 4 mg (una pastilla cada 1 o 2 horas mientras que están despiertos, durante seis semanas y después reducir progresivamente hasta cumplir doce semanas de tratamiento). Los fumadores con baja dependencia deberán utilizar pastillas de 2 mg a la misma dosis y con idéntico tiempo de uso. En fumadores con alta dependencia se recomienda que la dosis máxima se utilice durante 12 semanas y después reducir progresivamente.

La eficacia de las pastillas fabricadas por GSK ha sido evaluada en un estudio multicéntrico internacional, randomizado, contro-

lado con placebo y a doble ciego⁽¹⁷⁾. El estudio se realizó con 1.818 fumadores que recibieron tratamiento con pastillas de 2 o de 4 mg dependiendo de su grado de dependencia física por la nicotina. El estudio mostró cifras significativas de abstinencia continua a las 52 semanas de seguimiento.

Odds ratio 2,14 (95 % CI; 1,43-3,22) para fumadores con baja dependencia y de 2,69 (95 % CI; 1,69-4,29) para aquellos con alto grado de dependencia⁽¹⁸⁾. Los que usaron más pastillas tuvieron las más altas tasas de abstinencia⁽¹⁸⁾.

Las pastillas de 4 mg fueron eficaces en controlar la ganancia de peso. Los efectos adversos más comunes fueron: pirosis, náuseas e hipo.

Micromicrotabletas sublinguales de nicotina.

Micromicrotab

La micromicrotab es una pequeña tableta (6 mm de diámetro) que contiene 2 mg de nicotina unida a un complejo beta-ciclodextrina⁽¹⁸⁾. La tableta debe ser colocada debajo de la lengua y se desintegrará en 20-30 minutos. La administración de una tableta de 2 mg por hora producirá unos niveles continuos de nicotina en sangre de alrededor de 12 ng/ml⁽¹⁸⁾.

Los fumadores con alta dependencia (6 o más puntos en el FTND) deben usar 2 tabletas de 2 mg cada hora, hasta un máximo de 40 mg al día, en tanto que aquellos con baja dependencia deberán usar la mitad de la dosis. El tratamiento debe durar tres meses y después debe ser reducido progresivamente⁽¹⁸⁾.

La seguridad y eficacia de micromicrotab ha sido comprobada en dos estudios controlados^(18,19). Los efectos adversos fueron leves, locales y disminuyeron a lo largo del tiempo. Sequedad de la boca e irritación de la garganta y de la boca fueron los más comunes. La mayoría desapareció al cabo de 5-6 semanas. En el 9 % de los casos apareció una lesión de hiperqueratosis en el suelo de la boca en el sitio de localización de la pastilla que terminó por desaparecer al cabo de los seis meses⁽¹⁸⁾. Esta forma de administración de nicotina es recomendable

TABLA 5. **Micromicrotab**

Ventajas

Eficaz en fumadores con alto y con bajo grado de dependencia

Fácil utilización. No requiere de periodo de aprendizaje

Desventajas

Puede causar lesiones de hiperqueratosis en el suelo de la boca

No se vende en España

en aquellos que no quieren utilizar chicles o que no pueden hacerlo. Esta forma representa un buen avance en el campo de la terapia sustitutiva.

La tabla 5 muestra algunas características de esta forma de terapia.

COMBINACIÓN DE VARIAS FORMAS DE TSN

Se sabe que la combinación de varios tipos de TSN en un mismo fumador puede provocar una mejoría de los síntomas del síndrome de abstinencia y un incremento de las tasas de abstinencia significativo. El parche de nicotina, que libera esta sustancia de forma pasiva y progresiva, provee al fumador con una dosis continua de esta droga. El parche produce una disminución general de los síntomas del síndrome después de su aplicación. Sin embargo, esta forma de terapia no permite que el fumador tenga un pico de nicotina en su sangre cuando pueda necesitarlo. Este tipo de necesidades puede facilitar la recaída⁽²⁰⁾. Muchos estudios han mostrado que la eficacia de los tratamientos combinados es mayor que la de los sencillos⁽²¹⁾.

Seguridad de uso

La seguridad de uso de la TSN ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros tipos de

medicamentos, los efectos adversos y otro tipo de efectos farmacológicos de la nicotina están relacionados con la dosis y con la velocidad de liberación en sangre. En general, la utilización de los diferentes tipos de TSN produce unos niveles de nicotina en sangre por hora y por unidad menor que las que produce el consumo de cigarrillos. A pesar de que la nicotina puede producir efectos adversos, lo cierto y verdad es que la administración de nicotina, tanto por vía del consumo de cigarrillos como a través de la utilización de los diferentes tipos de TSN, rara vez los ocasiona. Esto es debido a que los fumadores aprenden rápidamente a evitar los niveles de nicotina, que les pueden causar náusea o dolor de cabeza⁽²²⁾. De hecho, cuando se intenta sustituir los cigarrillos por TSN, un problema que aparece comúnmente es que la sustitución no es tan eficaz como para evitar el padecimiento de los síntomas del síndrome de abstinencia.

BUPROPIÓN

Bupropión de liberación sostenida (SR) es el único tratamiento no nicotínico que se cree que actúa sobre las vías neurológicas que regulan la dependencia por la nicotina. Bupropión SR es un inhibidor de la recaptación neuronal de dopamina y de noradrenalina con algún efecto antagónico sobre los receptores de la nicotina. No obstante, no se conoce su mecanismo preciso de actuación⁽²³⁾.

La eficacia clínica de bupropión SR ha sido demostrada en varios ensayos clínicos bien controlados⁽²⁴⁾. Una dosis diaria de 300 mg fue demostrado ser más eficaz que una de 100 mg tanto a corto como a largo plazo. Bupropión ha demostrado eficacia en pacientes con EPOC o con enfermedad cardio-vascular^(25,26). Además, la eficacia de bupropión no cambia con la edad de los pacientes, sexo, historia de depresión o alcoholismo o grado de dependencia.

Bupropión es eficaz para ayudar a dejar de fumar cuando se administra durante un periodo de 7 a 12 semanas, aunque también se ha

mostrado eficaz para controlar las recaídas cuando se administra durante 12 meses⁽²⁷⁾. En otro estudio, bupropión mostró mejorar el índice de abstinencia en pacientes que fracasaron en previos programas de abstinencia⁽²⁸⁾.

Bupropión generalmente se tolera bien. Los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia son: insomnio y sequedad de boca. Ambos se describe que aparecen con doble frecuencia que en aquellos que toman placebo. El efecto adverso más grave es la aparición de convulsiones. No obstante, esto ocurre con poca frecuencia y se asocia con factores de riesgo como: antecedentes de convulsiones (epilepsia, etc.) o bulimia y anorexia nerviosa. Cuando bupropión se administra de acuerdo a las instrucciones del fabricante la frecuencia de convulsiones es aproximadamente de 0,1 %⁽²⁹⁾.

Se obtienen niveles sanguíneos continuos de bupropión y de sus metabolitos activos aproximadamente 8 días después del inicio del tratamiento. Para incrementar las posibilidades de eficacia terapéutica, bupropión debe ser utilizado entre 1 y 2 semanas antes de que el sujeto deje de fumar. Durante los primeros 3 a 7 días se debe utilizar una dosis de 150 mg diarios y después la dosis debe incrementarse a 300 mg diarios en dos tomas de 150 mg cada una. No obstante, en sujetos mayores de 65 años o en aquellos con bajo peso la dosis no debe exceder de 150 mg al día. La duración normal del tratamiento es de 7 a 12 semanas.

La tabla 6 muestra algunas ventajas y desventajas de este tipo de medicación.

Combinación de bupropión con TSN

Muchos profesionales de la deshabituación tabáquica utilizan concomitantemente bupropión y TSN en un mismo fumador, sobre todo, si es un fumador con alto grado de dependencia. Esta recomendación se hace sin que exista evidencia científica. Sólo hay un estudio publicado en el que se utilizó bupropión y parches de nicotina (21 mg) y, aunque se observó una tendencia a favor del tratamien-

TABLA 6. **Bupropión****Ventajas**

Fácil de usar

Odds ratio 2,10 (95% CI, 1,62-2,73)

Mientras se usa, puede controlar la ganancia de peso

Desventajas

Se deben controlar las posibles contraindicaciones de uso, antes de ser utilizado

Puede interactuar con otras drogas

Efectos adversos más comunes: insomnio y sequedad de boca

Dosis

150 mg al día durante los primeros 7-15 días, y después 300 mg diarios en dos tomas diarias

Duración del tratamiento, de 7 a 12 semanas. En algunos casos, de 6 a 12 meses

Se inicia tratamiento de 7 a 15 días antes del día de abandono del tabaco

Precio

2,55 euros/día

to combinado, ésta no fue confirmada estadísticamente⁽³⁰⁾.

Comparación entre la eficacia de TSN y la de bupropión

La eficacia de bupropión y de TSN parecen ser similares. En ambos casos casi se dobla la eficacia en la abstinencia con la utilización de estas medicaciones en comparación con placebo. Ambas medicaciones son consideradas como de primera línea en las distintas recomendaciones de tratamiento del tabaquismo⁽³¹⁾.

La eficacia a largo plazo ha sido evaluada en un reciente meta-análisis de 33 estudios con parches de nicotina y 7 estudios con bupropión. El riesgo relativo de ser abstinentes a los doce meses de seguimiento fue de 1,73 para el parche y 1,76 para el bupropión⁽³²⁾.

NUEVOS TRATAMIENTOS**Vacuna anti-nicotina**

En el campo de las adicciones, las vacunas son utilizadas para facilitar la producción de anticuerpos que capten la droga, en este caso la nicotina, y alteren sus características farmacocinéticas. El principal objetivo es evitar su distribución cerebral. Los anticuerpos son demasiado grandes para atravesar la barrera hematoencefálica, de esta forma una buena cantidad de la droga no podrá alcanzar los centros cerebrales.

La inmunización contra la nicotina pudiera ser utilizada, al menos teóricamente, con varios objetivos. El más natural de ellos es como prevención primaria. Sin embargo, debe comprobarse que la sociedad acepte la vacunación de los adolescentes. Otro, y tal vez más realista medio de utilización de la vacuna, es el prevenir las recaídas. Muchos fumadores consiguen dejar de fumar, pero muchos de ellos sufren recaídas. Sin embargo, si las recaídas no provocaran los efectos psicológicos beneficiosos para el sujeto, sería difícil que aparecieran más recaídas. La tercera forma de utilización es, simplemente, como forma de tratamiento para dejar de fumar. Se cree que varias semanas después de la vacunación los niveles de anticuerpos contra la nicotina aumentan en la sangre del fumador de tal forma que hacen casi imposible que el sujeto obtenga beneficios psíquicos del consumo de cigarrillos. Durante este tiempo, y debido a que poca cantidad de nicotina está alcanzando el cerebro, se puede producir una readaptación a la baja de los receptores nicotínicos neuronales. De esta forma el grado de dependencia disminuiría y el abandono del tabaco sería más fácil.

El optimismo sobre la vacuna viene de los buenos resultados que se han obtenido en estudios en animales de experimentación⁽³³⁻³⁶⁾.

El primer estudio en humanos ha sido publicado hace poco. Después de una inyección suministrada a 10 jóvenes sanos, se detectaron títulos de anticuerpos en el día 7º y con-

tinuaron incrementándose hasta el día 63°. No se observaron efectos adversos graves a excepción de molestias ligeras en el sito de administración de la vacuna⁽⁵⁷⁾.

La vacuna contra la nicotina parece ser un nuevo y prometedor método, al menos en estudios con animales, que puede mejorar el futuro del tratamiento del tabaquismo permitiendo que se deje de fumar con facilidad, o que no se inicie el consumo o que se dificulte la recaída.

Nuevos fármacos

En el momento actual se están desarrollando nuevos fármacos y además se está tratando de mejorar las preparaciones de administración de nicotina para obtener niveles más rápidos y altos.

Rimonabant es un bloqueante de los receptores tetrahidrocannabinoides cerebrales que ha mostrado resultados eficaces en el tratamiento del tabaquismo y de la obesidad. Durante las primeras 4 semanas de utilización, un estudio con 360 fumadores mostró un 30% de abstinencia en el grupo activo en comparación con el 15% en el placebo. Los sujetos del grupo activo perdieron 1,2 kg durante este tiempo, en tanto que los del placebo ganaron 1,1 kg (*Wall Street Journal*, Sept 5, 2002).

Un agonista parcial de los receptores para la nicotina está siendo desarrollado por Pfizer y ha demostrado buenos resultados en los ensayos en fase II (Pfizer Annual Report 2001).

Un concepto diferente es usado por un grupo canadiense, los cuales manipulan la enzima CYP2A6, que metaboliza la nicotina con el fin de disminuir su actividad⁽⁵⁸⁾.

En general, se debe remarcar que el área del tratamiento del tabaquismo está viviendo una de sus fases más álgidas y que nunca antes los profesionales sanitarios habíamos dispuesto de tantas oportunidades terapéuticas para combatir la dependencia por el tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than

in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 23-9.

2. Herrera N, Franco R, Herrera L, et al. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence: A double-blind placebo-controlled trial within a behaviour modification support program. *Chest* 1995; 106: 447-51.
3. Tonnesen P, Hansen M, Helsted J, Gunnensen A-B, Stockner M. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counselling in the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318: 15-8.
4. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 1119-27.
5. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99.
6. McNabb ME, Ebert RV, McCusker K. Plasma nicotine levels produced by chewing nicotine gum. *JAMA* 1982; 248: 865-8.
7. McNabb ME. Chewing nicotine gum for 3 months: What happens to plasma nicotine levels? *Can Med Assoc J* 1984; 131: 589-92.
8. Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnensen AB, Forchammer H, et al. Two and four mg nicotine chewing gum and group counselling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addictive Behaviors* 1988; 13: 17-27.
9. Tonnesen P, Norregaard J, Sawe U, Gustavsson G, Kruse E. Recycling with nicotine patches in smoking cessation. *Addiction* 1993; 88: 533-9.
10. Shiffman S, Elash CA, Paton SM, Gwaltney CJ, Paty DB, et al. Comparative efficacy of 24 hour and 16 hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction* 2000; 95: 1185-95.
11. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir J* 1999; 13: 238-46.
12. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Vaghaiwalla Mody F, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 1996; 91: 1293-306.
13. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MAH, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M, et al. Randomized

- controlled trial of a nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-9.
14. Blöndal T, Franzon M, Westin A, Olafsdottir I, Gudmundsdottir S, Gunnarsdottir R. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1585-96.
 15. Schneider HG, Olmstead R, Vaghaiwall MF, Doan K, Franzon M, Jarvik ME, et al. Efficacy of a nasal nicotine spray in smoking cessation placebo controlled double-blind trial. *Addiction* 1995; 90: 1671-82.
 16. Choi JH, Dresler CM, Norton MR, Strahs KR. Pharmacokinetics of a nicotine polacrilex lozenge. *NicotineTob Res* 2003; 5: 635-44
 17. Shiffman S, Dressler C, Hajek P, Gilbert S, Targett D, Strahs K. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1267-76.
 18. Wallstrom M, Nilsson F, Hirsch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction* 2000; 95: 1161-71.
 19. Glover ED, Glover P, Franzon M, Sullivan R, Cerullo C, Howell R, et al. A comparison of a nicotine sublingual tablet and placebo for smoking cessation. Abstract. 3rd SRNT Europe Conference. 2001 Paris. France.
 20. Killen JD, Fortmann SP. Craving is associated with smoking relapse: Findings from three prospective studies. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1997; 5: 137-42.
 21. Sweeney C, Fant R, Fagerström KO, et al. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation. *CNS Drugs* 2001; 15: 453-67.
 22. Zevin S, Jacop P, Benowitz N. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64: 87-95.
 23. Johnston AJ, Ascher J, Landbetter R, et al. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Drugs* 2002; 62 (Suppl. 2): 11-24.
 24. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
 25. Tashkin DL, Kanner R, Bailey W, Buist S, Andersson P, Nides MA, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001; 357: 1571-5.
 26. Tonstad S. Use of Bupropion SR in specific patient populations for smoking cessation. *Drug* 2002; 62 (Suppl 2): 37-43.
 27. Hays JT, Hurt RD, Rigotti N, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-33.
 28. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 9: 438-44.
 29. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002; 62 (Suppl. 2): 45-52.
 30. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Johnston A, Glover A. A controlled trial of bupropion SR, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
 31. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000.
 32. Fagerström KO. Clinical treatment of tobacco dependence: the endurance of pharmacologic efficacy. *J Clin Psychiatry* 2003; 18 Monograph: 35-40.
 33. Malin DH, Lake JR, Lin A, et al. Passive immunization against nicotine prevents nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 87-92.
 34. de Villers S, Lindblom N, Kalanyanov G, et al. Active immunization against nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002; 69: 247-53.
 35. Lindblom N, de Villers S, Kalaynov G, et al. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behaviour in rats. *Respiration* 2002; 69: 254-60.
 36. Hieda Y, Keyler DE, Vandervoort JT, Kane JK, Ross CA, Raphael DE. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1076-81.
 37. Lindmayer K, Horwith G, Fattom A. Results of a phase I, double-blind, placebo controlled safety and immunogenicity trial of NicVax, a conjugated nicotine vaccine. Poster at 4th. Annual Meeting of the the Society for Research on Nicotine and Tobacco. Santander, Spain, Oct. 3-5, 2002.
 38. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF. Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000; 68: 35-43.