



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Terapia farmacológica de primera línea en cesación tabáquica

*First line pharmacological therapy in tobacco cessation*

María Guacolda Benavides<sup>a</sup>✉.

<sup>a</sup> Instituto Nacional del Tórax. Santiago Chile.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### **Historia del Artículo:**

Recibido: 03 07 2024

Aceptado: 30 07 2024

#### **Key words:**

Smoking Cessation; Smoking Cessation Agents; Tobacco Use Cessation Devices; Nicotine Replacement Therapy; Tobacco Use.

#### **Palabras clave:**

Dejar de Fumar; Agentes para dejar de Fumar; Dispositivos para dejar de Consumir Tabaco; Terapia de Reemplazo de Nicotina; Tabaco.

### RESUMEN

*El estándar actual para dejar de fumar es un tratamiento psicológico y farmacológico combinado. No es lo mismo administrar un fármaco para cesación de manera aislada (8-10% de abstinencia al año) que utilizarlo de forma conjunta con apoyo e intervención conductual (más de 30% de abstinencia al año). La razón fundamental por la que se emplean fármacos en el proceso de cesación tabáquica es porque se ha comprobado que no sirven solamente para mitigar la sintomatología de abstinencia si no que su uso aumenta las tasas de cesación que se obtienen a largo plazo (6 o 12 meses). La vareniclina, la terapia de reemplazo con nicotina (TRN), el bupropión y la cítisina son más eficaces que placebo. En fumadores con alta dependencia se recomienda una combinación de fármacos, siendo más eficaces aquellas asociaciones que contienen vareniclina. En poblaciones especiales (enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares o patologías psiquiátricas) como primera opción se recomienda vareniclina sola o combinada con TRN. Finalmente, hay que enfatizar, que el que una persona no haya conseguido la cesación con un determinado fármaco en un intento previo no es una contraindicación para su empleo posterior, dado que el éxito depende de muchos factores, como, por ejemplo; forma correcta de uso del fármaco, etapa de motivación, presencia de obstáculos ambientales y una decisión firme para dejar de fumar, entre otros.*

### ABSTRACT

*The current standard for smoking cessation is combined psychological and pharmacological treatment. Administering a drug to stop smoking in isolation (8-10% abstinence per year) is not the same as using it together with support and behavioral intervention (more than 30% abstinence). The fundamental reason drugs are used in the process of quitting smoking is because it has been proven that their use not only mitigates withdrawal symptoms but also increases long term quit rates (6-12 months). Varenicline, nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and cytisine are all more effective than placebo. In very dependent smokers, a combination of drugs is recommended, with those associations containing varenicline being more effective. In special populations (chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases or psychiatric pathology), varenicline alone or combined with NRT is recommended as the first option. Finally, it is important to highlight that the fact that a previous unsuccessful attempt to stop smoking with a certain drug is not a contraindication for its subsequent use since success depends on many factors, such as; correct usage of the drug, motivational stage, presence of environmental obstacles and a firm decision to quit smoking, among others.*

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [mbenavides@torax.cl](mailto:mbenavides@torax.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.07.001>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## INTRODUCCIÓN

Actualmente, hay consenso en que todos los programas de cesación tabáquica deben tener un enfoque dual, es decir, con intervención psicosocial y farmacológica concomitantes, ya que la evidencia indica que combinados mejora la probabilidad de éxito a corto y largo plazo<sup>1</sup>.

En el encuadre terapéutico, es importante enfatizar al paciente que no existen soluciones únicas o mágicas y que no todas las intervenciones disponibles en motores de búsqueda como Google, redes sociales o populares (boca a boca) tienen eficacia comprobada con evidencia científica.

Aunque los fármacos para cesación se utilizan preferentemente en fumadores de moderada a alta dependencia nicotínica, éstos se pueden ofrecer también a aquellos de baja dependencia nicotínica (menor de 10 cigarrillos día), principalmente cuando han fracasado con intervención cognitivo conductual.

Los fármacos de primera línea son aquellos que presentan eficacia y seguridad probadas para su uso específico en cesación tabáquica. Estos son: vareniclina, bupropión y terapia de reemplazo nicotínica (TRN). Éstos últimos, en Chile son medicamentos con venta autorizada sólo con receta médica, pese a que en la realidad en ocasiones dicha restricción no se respeta y se puede observar ventas de cigarrillos electrónicos con nicotina o compra por internet de sustitutos de nicotina sin mayores restricciones. Bajo la evidencia actual, se incluye un cuarto fármaco eficaz y seguro para cesación tabáquica, llamado citisina, el cual se utiliza hace 50 años principalmente en países de Europa Central y algunos del Asia Central y en los últimos 10 años se usa en Europa Occidental. En Chile aún no está disponible.

Los fármacos de segunda línea, como son la nortriptilina y clonidina, son útiles en la cesación, pero su perfil de seguridad está menos definido, con el riesgo de reacciones adversas más acentuadas, por lo que se considera que deben usarse excepcionalmente.

Al escoger uno u otro fármaco de primera línea, dependerá no sólo de las características del fumador en cuanto a su grado de dependencia, comorbilidad asociada, disponibilidad de fármacos para cesación que disponga su centro de salud, el costo económico para el paciente y su preferencia. No obstante, el principal criterio es asegurarse de la ausencia de contraindicación y la experiencia de los profesionales y/o pacientes de usar uno u otro. Por eso, en ausencia de contraindicaciones, la única razón para no usar un fármaco es el rechazo de la persona fumadora al mismo.

## TERAPIA DE REEMPLAZO DE NICOTINA (TRN)

Corresponde al primer tratamiento de cesación tabáquica aprobada por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA). Estudios clínicos han demostrado que todos los tipos de TRN son seguros y más eficaces que placebo, incluyendo su uso en cardiópatas estables, embarazadas y adolescentes. Son eficaces, aumentando al doble la tasa de éxito en relación con la terapia conductual. En Chile su dispensación requiere de receta médica, ya que están registradas como producto farmacéutico.

Cabe destacar que, aunque no se han encontrado diferencias claras, en cuanto a seguridad y eficacia, entre los diferentes tipos de TRN, sí se ha visto que la terapia combinada de nicotina, es decir, la administración de nicotina por 2 vías distintas (ejemplo chicle y parche) es segura y más eficaz que la administración por una única vía<sup>2</sup>.

### Mecanismo de acción

1. Disminución de los síntomas de privación
2. Produce la sensación de placer y bienestar por la acción de la dopamina liberada en el espacio extrasináptico, por la unión de nicotina con los receptores nicotínicos del área tegmental ventral del sistema nervioso central.

Dado que la TRN utiliza vías de administración nicotínica distintas al consumo de cigarrillo, cualquiera de ellas tiene una menor velocidad de absorción que la nicotina aspirada por cigarrillo convencional, determinando un efecto recompensa menos acentuado y, por tanto, menor riesgo de condicionamiento a nivel cerebral.

### Duración del tratamiento

Se recomienda iniciar TRN desde el día que se deja de fumar (Día D) y mantener por 6-12 semanas hasta un máximo de 6 meses.

### Formas de administración

Las formas disponibles son: chicles, parches transdérmicos, aerosol nasal, spray bucal y comprimidos para chupar.

## PARCHES DE NICOTINA

Su principal indicación es para prevenir el *craving* o ansias importantes por fumar. Corresponde a un dispositivo de administración transdérmica de nicotina en forma lenta y continua, permitiendo que se alcancen niveles estables de nicotina en sangre (nicotinemia). Sus niveles terapéuticos se alcanzan entre las 2 y 4 horas.

Los parches actualmente comercializados se diferencian por el tiempo de duración (16 y 24 horas), la vía de administración de la nicotina (chicles, parches, etc.) y la cantidad de nicotina contenida (14 mg, 21 mg, etc.). Los parches de 24 horas son los más

conocidos y fáciles de conseguir en Chile, se aplican al levantarse por la mañana la persona y mantienen por 24 horas incluyendo la noche en fumadores que despiertan en la madrugada con intenso *craving* y se disponen en concentraciones de 7,14 y 21 mg. También existen parches de 16 horas (se aplican al despertar por 16 horas día sin incluir la noche, para evitar o acentuar insomnio o trastorno del sueño ya existente y existen en concentraciones de 10 y 15 mg.

#### **Modo de uso**

Se recomienda utilizarlos por un período mínimo de 6 a 8 semanas. Se aplican sólo una vez al día y no deben usarse 2 parches a la vez. En los casos que se indique usar parches sólo durante el día y en caso que se disponga únicamente de parches de 24 horas, se le indicará al paciente retirarlo antes de dormir.

Basado en estudios, se ha calculado que el ser humano absorbe 1 mg de nicotina por cada cigarrillo que fuma. Dado lo anterior, se plantea que, si el paciente fuma más de 10 cigarrillos al día, se recomienda empezar con parches de 21 mg o 14 mg y luego bajar la concentración cada 2 a 4 semanas.

Una vez iniciada la terapia, se debe evaluar los efectos clínicos y presencia de reacciones adversas con la dosis de inicio y a las 2 semanas considerar la disminución progresiva de su concentración hasta suspender el parche por completo al final de 6 a 8 semanas.

Se deben colocar en una zona de piel limpia, seca y sin vello, rotando diariamente los sitios tales como: hombros, cara anterior de antebrazos, cadera, muslos, zona alta de nalgas y tronco. No se recomienda colocar los parches en zonas de mayor panículo adiposo como las mamas, pared abdominal anterior, etc., ya que la absorción de nicotina puede ser muy errática ni tampoco sobre piel lesionada, enrojecida o irritada. Se recomienda evitar usar la misma zona de piel hasta pasado los 7 días a modo de evitar efectos adversos locales.

#### **Reacciones adversas y contraindicaciones**

Los efectos adversos más comunes son prurito, eritema, ardor y sensación de hormigueo locales, pero generalmente son de baja intensidad. Otras reacciones menos frecuentes son cefalea, náuseas, insomnio y sueños anormales.

#### **Contraindicaciones**

Como contraindicación específica de los parches es la aplicación en zonas de lesiones dermatológicas. El resto son las contraindicaciones generales para TRN como son úlcera gastroduodenal activa, hipertensión arterial (HTA) no controlada, infarto agudo al miocardio (IAM) reciente (menos de 4 semanas) y angina inestable.

#### **CHICLES DE NICOTINA**

Su principal indicación es para controlar el *craving* o ansias importantes y aguda por fumar. Corresponde a una goma de mascar, que contiene 2 mg o 4 mg de nicotina unida a una resina de intercambio iónico, que permite su liberación lenta a medida que el chicle es masticado. Cabe señalar, que la nicotina es liberada durante la masticación del chicle y que ello tiene lugar durante la primera media hora de masticación; el resto del principio activo es deglutido o queda retenido en la goma de mascar.

#### **Modo de uso**

Es muy importante instruir al paciente sobre el correcto uso del chicle para lograr óptimos resultados. Se utiliza a partir del Día D y el paciente debe introducir el chicle en su boca y masticarlo lentamente hasta sentir sabor picante, amargo o sensación de hormigueo en la boca; indicación de que la nicotina ha sido liberada. En ese momento, hay que dejar de masticarlo y colocar el chicle entre las encías y la cara interna de la mejilla.

Para una absorción lenta por mucosa, una vez que desaparece el sabor se recomienda masticar el chicle nuevamente y colocarlo entre la zona de encía y cara interna de mejilla contralateral. Se recomienda consumir no más de 8 chicles al día y esperar al menos 1 hora antes de usar otro chicle, para disminuir riesgo de presentar algún efecto adverso.

Se debe evitar el uso de estos chicles junto con bebidas ácidas (como el café, jugo de frutas, etc.), desde 15 minutos antes de su uso y/o mientras esté masticando el chicle, ya que el pH ácido de estos líquidos disminuye la absorción de la nicotina en la mucosa oral.

Cabe advertirle al paciente, que la nicotina del chicle tarda unos 2 minutos en hacer efecto (comparado con los 10 segundos que tarda en su efecto la nicotina inhalada a través del cigarrillo).

#### **Reacciones adversas y contraindicaciones**

Las reacciones adversas locales son infrecuentes y de intensidad leve. Las manifestaciones más frecuentes son: náuseas, hipo, flatulencia, molestias dentarias, dolor en la articulación temporo-mandibular, sequedad y mal sabor de boca. Raramente existe epigastralgia urente y úlceras bucales. Por lo general, estas molestias se presentan en los primeros días de terapia, pero luego desaparecen y con frecuencia se debe a una incorrecta técnica de uso.

#### **Contraindicaciones**

Evitar su uso en pacientes con problemas en la articulación temporo-mandibular, infecciones o lesiones orofaríngeas, piezas dentales sueltas y usuarios con prótesis dentales en mal estado.

Al igual que otras formas de TRN, se recomienda evitar su uso en casos de IAM reciente, angina inestable, arritmias no controladas y úlcera gastroduodenal.

### **COMPRIMIDOS PARA CHUPAR (PASTILLAS)**

Su principal indicación es para controlar el *craving* o ansias importantes y aguda por fumar. Se tratan de una forma de TRN en que la nicotina se administra a través de pastillas, que al ser chupados liberan nicotina de manera lenta y progresiva, con absorción a través de la mucosa oral. En Chile aún no están disponibles.

Se debe enfatizar al paciente que estos comprimidos no deben masticarse sino dejar que se disuelva en la boca a modo de caramelo. Se recomienda administrar un comprimido de 1 mg cada 1,5 a 2 horas mientras el paciente esté vigil y durante un periodo de 10 a 12 semanas, reduciendo progresivamente la dosis a partir de la sexta u octava semana.

### **Reacciones adversas y contraindicaciones**

Con el correcto uso de estos comprimidos son infrecuentes las reacciones adversas, pero se ha descrito odinofagia, aumento de la salivación y leves trastornos digestivos. Suelen ser casos poco intensos y desaparecen en el transcurso de los días iniciales de su uso.

Las contraindicaciones son las mismas que para los chicles, aunque los comprimidos sí pueden emplearse en personas con prótesis dentales y/o disfunción temporomandibular.

Los menores problemas de masticación es probablemente la gran ventaja que éstos aportan sobre los chicles y la razón por la que muchas personas los prefieren.

### **AEROSOL NASAL**

Su principal indicación es para controlar el *craving* o ansias importantes y aguda por fumar. Corresponde a un sistema de administración de nicotina través de un dispositivo de instilación unida a un depósito en el cual se encuentra la nicotina disuelta en una solución salina isotónica con pH neutro y a concentración de 10 mg/ml, liberando la nicotina en forma de suspensión para uso nasal.

No está comercializado en Chile esta forma de administración. Su principal ventaja es la rapidez con que la nicotina es absorbida, imitando de cierta manera la farmacocinética de la nicotina inhalada a través de cigarrillo, favorecido por la solución aerolizada y el depósito sobre la mucosa nasal, aunque de manera más diferida y en menor concentración.

### **Modo de uso**

Se recomienda que previo a su uso el paciente se efectúe una cuidadosa limpieza de fosas nasales para lograr mayor permeabilización y optimizar el depósito por esta vía.

La absorción puede ser más errática en personas con rinitis alérgica o catarro.

Posteriormente, previa agitación del dispositivo se efectúa 1 inhalación o *puff* (1 mg) en cada fosa nasal, a libre demanda según lo requiera no sobrepasando las dosis máximas de 5 mg/hora o los 40 mg/día.

### **Reacciones adversas y contraindicaciones**

Son infrecuentes, presentándose más al inicio de la terapia, tales como prurito nasal, epífora, estornudos y congestión nasal. Su uso está contraindicado en pacientes con enfermedades crónicas nasales o con hiperreactividad bronquial grave.

### **INHALADOR BUCAL**

Este dispositivo se compone de 2 piezas: una boquilla y un depósito que contiene 10 mg de nicotina y 1 mg de mentol (este es un elemento inactivo que reduce el efecto irritante de la nicotina). La boquilla tiene en uno de sus extremos un biselado especial para adaptarse a la boca del fumador. Con este sistema el aire es saturado con nicotina antes de ser inhalado y se consiguen niveles plasmáticos de nicotina de forma rápida, aunque menores y más tardíos que los obtenidos por el spray nasal. Aún no se comercializa en Chile.

### **TERAPIA COMBINADA CON TRN ¿ES MEJOR?**

La combinación de dos tipos de TRN, uno de acción prolongada, que provea de niveles más continuos de nicotina (ej. parches) y el otro, de acción rápida, que permita su dosificación en caso de necesidad por *craving* (ej. chicle, spray o inhalador bucal de nicotina), aumentan el éxito para dejar de fumar<sup>1</sup>. Por lo cual, esta opción debe preferirse para fumadores con alta dependencia. Sin embargo, hay que estar más atento a evitar la intoxicación por nicotina, especialmente, si además el paciente no ha dejado de fumar. En Chile, la combinación disponible es parches más chicles.

### **VARENICLINA**

Es el fármaco de primera línea, con mayor eficacia que bupropión y TRN. El tartrato de vareniclina fue aprobado por la FDA el 2006.

### **Mecanismo de acción**

Su acción está claramente ligada a su capacidad de interactuar con los receptores nicotínicos y al unirse a éstos, actúa como un agonista parcial a nivel cerebral, específicamente en el área

tegmental ventral y núcleo accumbens. Produce liberación de dopamina, pero no en un nivel tan intenso como para favorecer el efecto de recompensa a nivel cerebral que ocurre al fumar un cigarrillo.

### Duración de tratamiento

La mayoría de los estudios sugieren usarla entre 3 a 6 meses, para mayor probabilidad de éxito en cesación tabáquica en dosis de 0,5 mg vía oral los tres primeros días y luego 1 mg cada 12 horas a partir del 4º día en adelante hasta finalizar el tiempo de terapia.

### Modo de uso

Vareniclina es un fármaco que se administra por vía oral, alcanzando una alta biodisponibilidad. Sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3-4 horas. Su uso se inicia entre 5 a 7 días previos al "Día D" y para minimizar las molestias gástricas es conveniente que los comprimidos sean ingeridos durante o al final de las comidas.

### Reacciones adversas y contraindicaciones

Los trastornos gastrointestinales y del sueño son los efectos adversos descritos con más frecuencia. Frecuentemente produce náuseas (en el 25-30% de los pacientes)<sup>3</sup>, pero son de intensidad leve y se minimiza si se administra con alimentos y a medida que se avanza en el tiempo de terapia. Rara vez las molestias obligan a la retirada del fármaco, aunque sí pueden requerir una disminución, permanente o temporal, de la dosis administrada.

Otros efectos adversos son: insomnio, sueños anormales habitualmente percibidos como sueños vívidos y no como pesadillas. Puede también aparecer somnolencia, en parte quizás debida al insomnio, cefalea, alteraciones del gusto (disgeusia), dispepsia, flatulencia y estreñimiento.

### Reacciones adversas cardíacas

Si bien es cierto que en el período post autorización de la vareniclina se notificaron algunos casos de infarto de miocardio, la evidencia actual disponible no muestra que exista una mayor incidencia de efectos adversos cardíacos graves (incluyendo muerte) en los pacientes que usan este fármaco<sup>4</sup>.

### Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Poco después de su comercialización se notificaron casos de depresión e ideación suicida en algunos pacientes que habían recibido vareniclina. La profundización en la sintomatología tras la cesación, con y sin ayuda farmacológica, muestra que los problemas detectados son probablemente debidos al propio proceso de deshabituación tabáquica y que las tasas de depresión, pensamientos suicidas e intentos de suicidio no difieren significativamente entre los diversos productos comercializados para la

cesación tabáquica<sup>5</sup>. En cualquier caso, sea atribuible al fármaco o no, en cualquier paciente que deje de fumar, especialmente en quienes presentan sintomatología psiquiátrica previa, conviene vigilar la posible aparición de síntomas psiquiátricos o el agravamiento de los existentes.

Nuestro desolador panorama fue que, siendo una muy buena alternativa farmacológica para cesación tabáquica, debido a la pesquisa de nitrosaminas en unas partidas de vareniclina, en España desde mediados 2021, el laboratorio que fabrica este fármaco (nombre comercial Champix®) ha prolongado de manera indefinida la retirada de este fármaco.

Por tanto, hemos quedado no sólo sin una alternativa eficaz sino también con la ausencia de un fármaco de pautas posológicas de fácil comprensión de uso y pocos efectos adversos graves.

¿Volverá Champix®? Es la pregunta del millón. No lo sabemos. Esperemos que llegue prontamente a Chile formas genéricas de vareniclina y que puedan ser aprobadas por Instituto de Salud Pública en su perfil de eficacia y seguridad.

Dado lo anterior, ha surgido el interés de encontrar sustitutos. Actualmente, en España y otros países de Europa, se ha rescatado un antiguo fármaco usado para dejar de fumar, denominado citisina (nombre comercial Todacitan®), el cual corresponde a un alcaloide natural extraído de las semillas de plantas como la *Cystus laburum* y la *Sophora spp*. Su mecanismo de acción es similar a la vareniclina, es decir, agonista parcial de receptores nicotínicos cerebrales.

### BUPROPIÓN

Fue aprobado por la FDA como fármaco para cesación tabáquica en 1997 y es igualmente eficaz en fumadores con y sin depresión. Su formulación galénica de liberación prolongada es la que se ha desarrollado para mejorar su farmacocinética y perfil de seguridad.

Según la evidencia actual, con bupropión, no se han demostrado diferencias en eficacia o seguridad entre 150 y 300 mg/día<sup>6</sup> por lo cual, en la práctica clínica, se podría mantener la dosis de 150 mg/día durante todo el período de tratamiento, no disminuyendo la eficacia y sí el riesgo de efectos secundarios, pues la mayoría de estos efectos son dosis dependientes<sup>3</sup>.

El hidrocloruro de bupropión o anfebutamona fue originalmente comercializado como antidepresivo (Welbutrin®) en Estados Unidos y su utilidad en el tratamiento del tabaquismo comenzó a ser estudiada tras la observación clínica de que algunos pacientes que utilizaban este fármaco disminuían o eliminaban el consumo de tabaco.

## Mecanismo de acción

Si bien es cierto que su mecanismo de acción no se conoce completamente, se plantea que actúa como un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y noradrenalina.

## Modo de uso

Se administra por vía oral cuyo pico de concentración plasmática máxima, se produce poco antes de las tres horas.

Se absorbe a nivel digestivo sin que la ingestión de comida interfiera en ello. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partírlos ni masticarlos.

Bupropión se debe iniciar entre los 8-14 días antes del "día D" (fecha elegida para dejar de fumar), para conseguir niveles adecuados de dopamina y noradrenalina a nivel sináptico y la duración de la terapia se recomienda entre 8 a 12 semanas<sup>3</sup>. En caso de utilizar la dosis de 300 mg/día, se debe iniciar la terapia con 150 mg/día durante 3 días, utilizando a partir del 4º día la dosis de 300 mg/día. Se debe tener en cuenta que, entre ambas dosis de bupropión debe transcurrir un periodo mínimo de 8 horas y que la segunda toma debe realizarse antes de las 16 horas (para minimizar el insomnio).

## Reacciones adversas y contraindicaciones

El bupropión es un fármaco que, en general, es seguro y bien tolerado tanto en fumadores como en la población general, pacientes con enfermedad respiratoria crónica o con patología cardiovascular.

Los más frecuentes son el insomnio, náuseas, prurito o urticaria, cefalea, excitación conductual, sequedad de boca y sabor metálico. El insomnio se presenta aproximadamente en el 40% de los casos<sup>3</sup>. La mayor parte de estos efectos adversos son dosis-dependientes.

El ensayo clínico EAGLES<sup>5</sup> evidenció que el bupropión no supone un riesgo de seguridad neuropsiquiátrica y que puede ser utilizado de manera segura tanto en fumadores sin y con historia clínica de trastorno psiquiátrico estable.

## Contraindicaciones

### Absolutas

- Hipersensibilidad al bupropión
- Embarazo y lactancia
- Uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa
- Trastorno afectivo bipolar y pacientes con bulimia nerviosa
- Epilepsia (actual o historia previa)
- Patologías con riesgo de convulsiones (ej. traumatismo craneal, tumor cerebral, cirrosis hepática, suspensión abrupta de hipnóticos sedantes, alcohol, estimulantes del sistema nervioso, agentes hipoglucémicos)

## Relativas

- Uso concomitante de bupropión con fármacos que inhiben la CYP2D6 (enzima del complejo enzimático P450) como ácido valproico, fluoxetina y paroxetina, puede incrementar las concentraciones de hidroxibupropión, aumentando su toxicidad.
- Uso concomitante de bupropión con fármacos capaces de disminuir el umbral convulsivo (otros antidepresivos, antipsicóticos, teofilina, corticoides sistémicos o quinolonas) debe realizarse con precaución, con el fin de evitar la aparición de convulsiones.
- Uso de bupropión en pacientes oncológicos, ya que el fármaco puede disminuir el apetito normal de la persona.

## CITISINA

Es otro agonista de los receptores nicotínicos con una estructura molecular y un modo de acción similar a vareniclina. La citisina todavía no está ampliamente disponible en todos los países incluyendo Chile. Con respecto a su eficacia para dejar de fumar, ésta ha demostrado su eficacia frente a placebo, no inferioridad frente a vareniclina y mayor eficacia que la TRN<sup>6,7</sup>.

Si bien es cierto, en general, parece ser un fármaco seguro, eficaz y de menor costo que vareniclina, el desafío de su uso es su régimen de dosificación más complejo (se comienza con 1 mg, 6 veces al día disminuyendo gradualmente durante 25 días a una vez al día). La duración del tratamiento es de 25 días, que es menor que para otros fármacos para el tratamiento del tabaquismo.

## ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos de primera línea para dejar de fumar, cuando son utilizados en forma combinada?

En comparación con el placebo y monoterapias, la abstinencia continua a corto y largo plazo es mayor con los tratamientos combinados, sin mayores problemas de seguridad. La combinación más eficaz fue la de vareniclina + bupropión RR=6,08 (IC 95% 3,47-10,66), que fue superior a la de vareniclina + TRN RR=1,66 (IC 95% 1,07-2,59) y a las monoterapias<sup>6</sup>.

## ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TRN, bupropión, vareniclina y citisina en poblaciones especiales?

-Embarazadas: en el primer trimestre, el clínico debe animar a la paciente a realizar terapia cognitivo conductual para lograr cesación. Sin embargo, si después del tercer mes del embarazo, fracasa con esta estrategia o continúa fumando 10 o más cigarrillos por día, el clínico debe evaluar con ella los "pros" y "contras" de la TRN y decidir utilizarla. Si la paciente y el clínico concluyen que el seguir fumando constituye un mayor riesgo para ella y el feto se utilizará TRN, de preferencia formas de administración corta, por ejemplo, chicles. Se debe considerar que la TRN durante embarazo es potencialmente peligrosa, pero es menos dañina que el

tabaquismo activo<sup>8</sup>. Ante la escasez de estudios controlados en mujeres y modelos animales con respecto al bupropión, vareniclina y citisina, se desaconseja el uso de éstos durante el embarazo y la lactancia. El uso de cigarrillos electrónicos, no es seguro durante el embarazo<sup>9</sup>.

-Adolescentes: hay pruebas limitadas de que el apoyo conductual o los medicamentos para dejar de fumar aumentan la proporción de jóvenes que dejan de fumar a largo plazo. Los hallazgos son más prometedores para las intervenciones conductuales grupales, pero la evidencia sigue siendo limitada para todos los tipos de intervención<sup>10</sup>.

La TRN no es más eficaz que placebo o consejo, sin diferencias entre parches y chicles a 6 meses. A corto plazo son más eficaces parches (28%) que chicles (6%).

Bupropión no es más eficaz que placebo en monoterapia ni asociado a parche de nicotina. Vareniclina no es más eficaz que placebo. No existen datos sobre eficacia y seguridad de citisina<sup>6</sup>.

En conclusión, los fármacos son menos eficaces para el abandono de tabaco en adolescentes y deben intensificarse las intervenciones cognitivo-conductuales, adaptadas a las características de su edad e involucrando a los padres/tutores legales.

-Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma: para fumadores con EPOC se recomienda como primera elección: vareniclina sola o asociada con TRN combinada (formas de acción larga y corta). El bupropión podría utilizarse como segunda opción<sup>6</sup>.

En fumadores con asma bronquial se recomienda como primera elección: TRN combinada o vareniclina sola<sup>6</sup>.

No hay estudios realizados con citisina.

-Pacientes con patología cardiovascular: en fumadores con enfermedad cardiovascular estable la evidencia señala que en terapia de medio-largo plazo son eficaces TRN, bupropión y vareniclina. Su uso no se ha asociado con incremento de eventos adversos cardiovasculares graves a mediano ni largo plazo durante o después del tratamiento<sup>11</sup>.

No hay evidencia sobre eficacia y seguridad con citisina.

-Pacientes con patología psiquiátrica: TRN, bupropión y vareniclina no sólo son eficaces, en pacientes con trastornos psicóticos, de ansiedad y del estado de ánimo sino también seguros y no interfieren en la evolución de la enfermedad de base. No se han asociado con acontecimientos adversos neuropsiquiátricos gra-

ves<sup>5,6</sup>. De todos modos, debemos mantener un seguimiento estrecho, probablemente de forma semanal, y se les debe advertir a los pacientes.

### **¿Qué pasa con los cigarrillos electrónicos?**

Los cigarros electrónicos (e-Cig) los usan ocasionalmente los fumadores, como una ayuda para dejar de fumar cigarrillos convencionales, pero la evidencia es limitada en cuanto a su eficacia comparada con la TRN y no hay evidencia disponible que compare su eficacia con la vareniclina.

Un estudio reciente publicado por Hatsukami DK y Prochaska JJ.<sup>12</sup> tuvo como objetivo comparar si los e-Cig son superiores a la TRN y no inferiores a la vareniclina, para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Este fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, efectuado entre mayo 2021 y diciembre 2022 en China. Incluyó participantes que fumaban al menos 10 cigarros por día, que estuvieran motivados a dejarlos, y que no usaran terapia para dejar de fumar ni e-Cig. Los resultados encontraron que, cuando todos los tratamientos se proveen con mínimo apoyo conductual, la eficacia de los e-Cig es no inferior a la vareniclina y superior a los chicles con nicotina. No obstante, los propios autores reconocen limitaciones metodológicas como el diseño abierto y que los resultados podrían haberse visto afectados por varios eventos externos como fue la amplia publicidad de la autoridad sanitaria China en medios de comunicación respecto a la no seguridad del uso de los e-Cig, lo que llegó a que el 20% de los participantes en la rama de e-Cig dejara de usarlos. Además, durante el estudio, Pfizer dejó de fabricar vareniclina, estimándose que cerca del 15% de los participantes de esa rama del estudio dejaron de utilizarla y, por último, otro factor no menos relevante que pudo haber influido en los resultados, fue la pandemia de la COVID-19, ya que las cuarentenas hicieron difíciles las mediciones del CO espirado. Finalmente, hay que enfatizar que ante la interrogante si los e-Cig son efectivos y seguros, aún no hay suficiente evidencia. Por el contrario, cada vez hay más estudios que indican que el inicio con "vapeo" entre los jóvenes está fuertemente ligado al uso posterior de los cigarrillos convencionales y otros productos de tabaco y expone también, a que algunos usuarios que fuman optan por usar cigarrillos convencionales y cigarrillos electrónicos al mismo tiempo de forma concomitante, denominado "consumo dual"<sup>13</sup>.

Pocos factores de riesgo han demostrado su carácter altamente perjudicial como el tabaquismo, por lo cual saber y ofrecer la atención al hábito tabáquico no solo debe formar parte de nuestras competencias profesionales, sino que el no realizarlo con el rigor suficiente puede ser contemplado como una forma de maleficencia. El objetivo de este documento es ayudar a mejorar nuestra práctica clínica en cesación con la mejor evidencia disponible.

## Conflictos de intereses

La autora declara no presentar conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Guía de tratamiento clínico de la OMS para dejar de fumar en adultos. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240096431>
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo. SEPAR 2023. Disponible en: <https://www.separ.es/node/2577>
3. Morán A, Trillo C, Espigares M, Panero P, Gallego A, Mesas A, et al. TABAQUISMO Abordaje en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. SAMFyC; Granada, España. 2011. Disponible en: [https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2018/12/2011\\_GuiaAbTab.pdf](https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2018/12/2011_GuiaAbTab.pdf)
4. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7
5. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016;387(10037):2507-2520. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0
6. Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, De Higes-Martínez E, Ramos-Pinedo Á, Cabrera-César E, et al. Clinical Practice Guideline of Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) on Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence 2023. Arch Bronconeumol. 2023;59(10):651-661. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.07.024
7. Córdoba García R, Guillem FC. Nuevos fármacos financiados para la deshabituación del tabaco [New drugs financed for smoking cessation]. Aten Primaria. 2023;55(8):102647. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2023.102647
8. Claire R, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD010078. doi: 10.1002/14651858.CD010078.pub3
9. Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, Keeney E, Phillippe DM, Munafò MR, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Addiction. 2022;117(4):861-876. doi: 10.1111/add.15675
10. Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD003289. doi: 10.1002/14651858.CD003289.pub6
11. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178(5):622-631. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397
12. Hatsukami DK, Prochaska JJ. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation-A Clinician's Dilemma. JAMA Intern Med. 2024;184(3):299-300. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.7855. Erratum in: JAMA Intern Med. 2024;184(5):589. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1286
13. OMS. Organización Mundial de la Salud. Tabaco: cigarrillos electrónicos. Preguntas y respuestas. Enero del 2024 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-e-cigarettes>