

## los nuevos tratamientos en la deshabituación tabáquica

---

El propósito de este artículo es recopilar las terapias clásicas de deshabituación tabáquica más importantes, incluyendo los nuevos métodos de reciente aparición, a fin de dar una idea global de todas las herramientas que están a disposición del médico para reducir la proporción de fumadores entre sus pacientes.

**S. Morchón, J.A. Blasco, A. Rovira, C.N. Arias, J.M. Ramon y J. Oromí**  
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Fumar continúa siendo en España una actividad que realiza casi el 40% de la población adulta<sup>1</sup>, a pesar de que poca gente desconoce sus peligros. El tabaco es la causa evitable más importante de muerte prematura. Se estima que el tabaco causará alrededor de 450 millones de muertes en los próximos 50 años. Reducir el número de fumadores en un 50% puede evitar entre 20 y 30 millones de muertes prematuras en el próximo cuarto de siglo, y alrededor de 150 millones en el siguiente cuarto<sup>2</sup>. Por ello, los profesionales de la salud hemos de conocer las técnicas de deshabituación tabáquica, su efectividad y su funcionamiento.

En los últimos años ha habido un gran auge en la investigación sobre el tabaquismo, lo que ha propiciado el desarrollo de nuevas terapias para dejar de fumar. La reciente aparición del bupropión, primer fármaco no nicotínico aprobado por la Food and Drug Administration americana para dejar de fumar, obliga a revisar las terapias existentes hasta la fecha comparándolas, dentro de lo posible, con las de nueva aparición.

La identificación sistemática de los fumadores constituye el primer paso para iniciar la deshabituación tabáquica. Podemos realizarlo de una manera rápida y eficaz en la consulta del médico de cabecera: el simple hecho de preguntar durante la anamnesis si el paciente fuma da pie al profesional a iniciar una conversación sobre una posible deshabituación. La evaluación del grado de adicción en estos pacientes mediante el test de dependencia nicotínica de Fagerström<sup>3</sup> (tabla 1) nos servirá para valorar la conveniencia de iniciar una terapia sustitutiva de nicotina en pacientes con una alta adicción.

### Materiales de autoayuda

Los materiales de autoayuda para la deshabituación se presentan en forma de folletos, manuales, casetes, vídeos o programas de ordenador, entre otros. Este tipo de materiales no ha demostrado un claro beneficio con respecto a la ayuda personalizada, pero puede alcanzar a un mayor número de fumadores que las intervenciones personales. Por este motivo, estos materiales han de ser

TABLA 1  
Test de Fagerström

PREGUNTAS	RESPUESTAS	PUNTOS
1. Después de despertarse, ¿cuánto tiempo pasa antes de que se fume su primer cigarrillo?	Menos de 5 min	3
	De 6 a 30 min	2
	De 30 a 60 min	1
	Más de 60 min	0
2. ¿Le resulta difícil abstenerse de fumar en los lugares en que está prohibido (iglesias, bibliotecas, cines, etc.)?	Sí	1
	No	0
3. ¿Cuál es el cigarrillo del que le cuesta más prescindir?	El primero de la mañana	1
	Cualquier otro	0
4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	10 o menos	0
	De 11 a 20	1
	De 21 a 30	2
	31 o más	3
5. ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas de la mañana que durante el resto del día?	Sí	1
	No	0
6. ¿Fuma si está enfermo y guarda cama durante todo el día?	Sí	1
	No	0

Resultados: 0-2: dependencia muy baja; 3-4: dependencia baja; 5: dependencia media; 6-7: dependencia alta; 8-10: dependencia muy alta.

una ayuda suplementaria a la visita personal, sobre todo en fumadores que estén intentando activamente la deshabituación<sup>4</sup>. Una manera de aumentar la efectividad de estos programas es personalizarlos o mediante un seguimiento telefónico.

### Consejo médico

Es uno de los métodos que más ampliamente se han analizado. Estudios en los que han participado un gran número de sujetos han demostrado una proporción de abstinencia por encima del 10% únicamente mediante una charla con el médico de atención primaria de menos de 5 min<sup>5</sup>. Recientes metaanálisis, por el contrario, han constatado una baja efectividad en estas medidas, con poca ganancia en resultados comparando la intervención intensa con el consejo normal<sup>6</sup>. De todas maneras, el seguimiento de estos pacientes puede incrementar el éxito hasta el doble. Algunos estudios han demostrado que la personalización del mensaje por parte del médico, subrayando los factores de riesgo del paciente que se asocian al hábito tabáquico y haciendo hincapié en los beneficios que obtendría al dejar de fumar, también puede doblar la proporción de abstinentes<sup>7</sup>.

La tendencia actual es añadir la terapia farmacológica al consejo médico para obtener unas proporciones de abstinencia significativas. De todas maneras, se recomienda a los médicos de atención primaria tener en cuenta estos cuatro puntos: *a)* preguntar por el hábito tabáquico; *b)* aconsejar que dejen de fumar; *c)* ayudar con algún programa de cesación tabáquica, y *d)* organizar el seguimiento.

### Terapia conductual

Tanto el consejo individual como la terapia de grupo consiguen incrementar la proporción de abstinentes. Se ha observado que la terapia de grupo es más efectiva que los materiales de autoayuda, pero menos que otras intervenciones donde existe un contacto más personalizado<sup>8,9</sup>.

Podemos utilizar multitud de técnicas psicológicas que han sido evaluadas en estudios, generalmente de pequeño tamaño muestral, que utilizan los estímulos aversivos para dejar de fumar. Estas técnicas generalmente presentan una efectividad reducida. Existe un método farmacológico de estimulación aversiva, el acetato de plata, que hace que su combinación con el tabaco tenga un sabor desagradable, pero su eficacia no ha sido demostrada<sup>10</sup>.

### Otras terapias no farmacológicas

#### Acupuntura

Revisiones de la organización Cochrane compararon 20 ensayos clínicos donde se investigaba la acupuntura como terapia, concluyendo que la acupuntura es mejor que no hacer nada, pero que seguramente es debido al efecto placebo<sup>11</sup>.

#### Hipnoterapia

La hipnoterapia no ha demostrado obtener mayores beneficios que las terapias conductuales. Es difícil de analizar porque no existe ninguna técnica que pueda ser utilizada como placebo.

## Sustitutos de la nicotina

Este tratamiento intenta reemplazar la nicotina que se obtiene del tabaco para reducir la clínica de la abstinencia cuando se deja de fumar. Los sustitutos de nicotina se pueden encontrar en forma de parche transdérmico, chicle, spray nasal, inhalador o comprimido sublingual. De manera conjunta, la terapia sustitutiva de nicotina produce proporciones de abandono del hábito entre 1,5 y 2 veces superiores al consejo habitual, dependiendo del soporte adicional. No existe una evidencia clara de que un sistema sea más eficaz que otro, por lo que la elección se basa generalmente en criterios de preferencia o de individualización del tratamiento<sup>12</sup>.

### Parche de nicotina

La nicotina puede absorberse a través de la piel, manteniendo valores sanguíneos constantes similares a los encontrados en los fumadores. Muchos estudios han confirmado que este tipo de terapia sustitutiva dobla las cifras de abstinencia basales, independientemente de otros factores coadyuvantes, como el consejo conductual<sup>13</sup> (fig. 1).

Los parches transdérmicos de nicotina presentan pocos efectos secundarios, que son los causantes de solamente un 6% del cese del tratamiento. Los más frecuentes son la irritación dérmica (30-50%), que se puede solucionar fácilmente con la rotación del lugar de colocación del parche, y el insomnio, que podemos subsanar retirando el parche por la noche.

Algunos ensayos clínicos han utilizado una terapia corta, de 4 a 6 semanas con altas dosis de parche, seguidas de unas dos semanas más de reducción de dosis. Otros

estudios recomiendan de 8 a 12 semanas de tratamiento, incluyendo la fase de reducción de dosis. Se ha demostrado que las terapias de más de 8 semanas no aportan beneficios al tratamiento<sup>14</sup>. Se acepta que la reducción progresiva de la dosis del parche, cada dos a 4 semanas, durante el tratamiento, es efectiva.

El uso de elevadas dosis de nicotina no parece beneficiar a los fumadores en general, pero sí que puede aumentar la proporción de abstinentes en pacientes que presenten una elevada adicción a la nicotina sin causar efectos secundarios significativos, pero el coste económico de los parches puede ser el factor limitante.

Algunos estudios subrayan que el uso del parche sin ningún tipo de soporte conductual no es más efectivo que el placebo, por lo que este tipo de tratamiento ha de ser administrado dentro de un marco conductual personalizado<sup>15</sup>.

### Chicle de nicotina

Es la presentación más antigua de los sustitutos de la nicotina. La absorción se realiza en la mucosa bucal, y su inconveniente más importante es su notable metabolismo hepático de primer paso, por lo que los valores sanguíneos son bajos. Presenta, como efectos secundarios más relevantes, una producción excesiva de saliva y molestias gastrointestinales.

Existen chicles de 2 y 4 mg de nicotina. Los de 4 mg son más efectivos que los de 2, sobre todo en fumadores de más de 15 cigarrillos al día. Por lo general se inicia la terapia con 10 a 15 chicles diarios, y luego esta dosis se reduce paulatinamente<sup>16</sup>.

Los chicles de nicotina pueden ser útiles en pacientes con unos niveles bajos de adicción nicotínica (test de

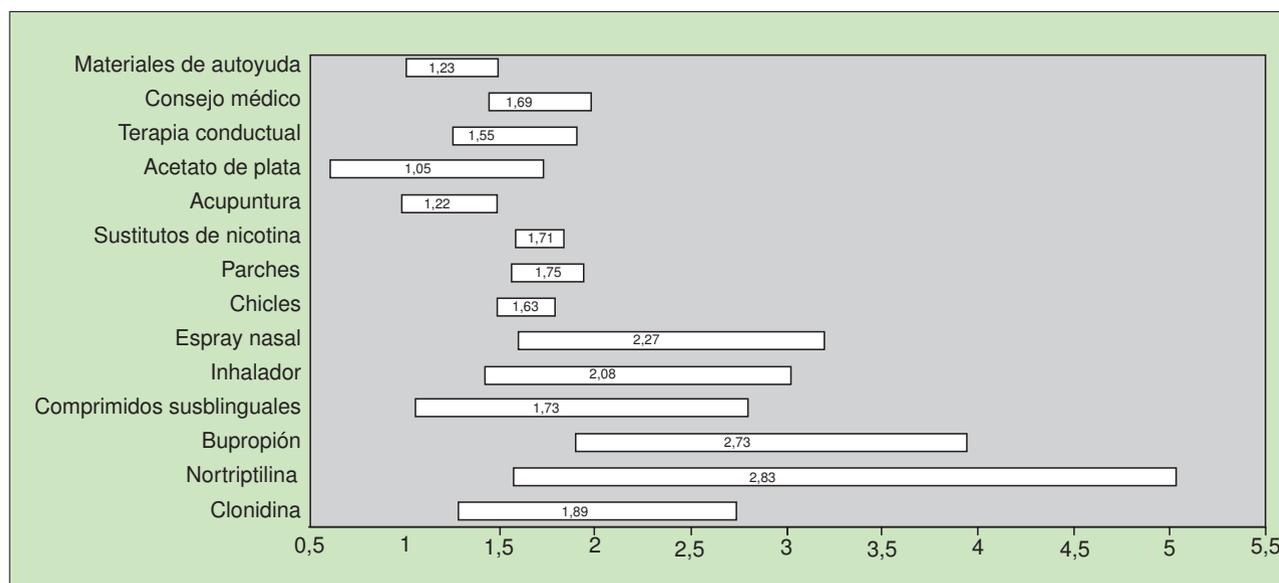


Fig. 1. Odds ratio para los diferentes métodos de deshabituación.

TABLA 2  
Proporción de abandono en estudios clínicos con espray nasal, inhalador y bupropión

ESTUDIOS	PORCENTAJE DE ABSTINENCIA TABÁQUICA		ODDS RATIO
	TRATAMIENTO ACTIVO	PLACEBO	
<b>Espray nasal</b>			
Blondal et al <sup>27</sup> , 1997	29	18	1,6
Hjalmarson et al <sup>18</sup> , 1994	35	15	2,3
Schneider et al <sup>28</sup> , 1995	25	10	2,5
Sutherland et al <sup>29</sup> , 1992	26	10	2,6
<b>Inhalador</b>			
Leischow et al <sup>30</sup> , 1996	21	6	3,5
Mikkelsen et al <sup>31</sup> , 1995	6	6	1,0
Schneider et al <sup>32</sup> , 1996	17	9	1,8
Tonnesen et al <sup>33</sup> , 1993	17	8	2,1
<b>Bupropión</b>			
Ferry y Burchette <sup>34</sup> , 1994	28	19	1,5
Hurt et al <sup>20</sup> , 1997	27	16	1,7
Jorenby et al <sup>21</sup> , 1999	35	19	2,3

Adaptada de Hughes et al<sup>35</sup>, 1999.

Fagerström inferior a 6), o en pacientes que necesiten suplementos puntuales de nicotina a pesar de realizar el tratamiento con parches.

### Espray nasal

Administra nicotina gracias a una absorción en la mucosa nasal. Cada administración libera 0,5 mg de nicotina, y la dosis se considera una aplicación en cada orificio nasal. Es la forma más rápida de absorción de la nicotina. En principio, se permite al paciente utilizar el espray a demanda, sin sobrepasar las 40 dosis al día. Los efectos secundarios más frecuentes son irritación faríngea, tos, sinusitis y náuseas. Con este método se consiguen tasas anuales de abandono del hábito del 15 al 25%, más elevadas incluso que con los parches o con los chicles<sup>17</sup>, pero su uso, al igual que el de los chicles, estaría más dirigido hacia fumadores con baja dependencia nicotínica (tabla 2).

### Inhalador de nicotina

El inhalador de nicotina aún no se comercializa en nuestras farmacias. Consiste en una boquilla que incorpora un cartucho impregnado en nicotina. Cada inhalación libera unos 13 µg de nicotina, por lo que el fumador ha de realizar unas 80 inhalaciones para obtener la nicotina de un cigarrillo. Se necesitan, entonces, unos 4 inhaladores al día, ya que de cada uno se pueden extraer unas 500 inhalaciones. Se obtuvieron tasas anuales de deshabituación entre el 11 y el 18%<sup>18</sup>. Una de las ventajas de este método es que puede ser útil para aquellas personas que necesiten tener algo en las manos mientras fuman (tabla 2).

### Comprimido sublingual

Existen comprimidos sublinguales de 2 mg de nicotina, que se absorbe, de la misma manera que el chicle, por la mucosa bucal. Existen pocos estudios que utilicen esta forma de terapia sustitutiva, y de hecho no parece aportar nada nuevo a las terapias existentes.

### Antidepresivos

Existen dos razones para pensar que los antidepresivos pueden ser útiles para dejar de fumar. En primer lugar, la depresión puede ser un síntoma de la abstinencia nicotínica y, en segundo lugar, el hábito tabáquico parece estar ligado, en parte, a un déficit de dopamina, serotonina y noradrenalina, y los antidepresivos incrementan dichos valores.

### Bupropión

Es el primer fármaco que ha sido aprobado para la deshabituación tabáquica sin contener nicotina. Es un anti-depresivo no tricíclico que actúa fundamentalmente en los sistemas de la dopamina y de la noradrenalina. Para la deshabituación tabáquica se utilizan dosis menores que para el tratamiento de la depresión: 300 mg diarios entre 7 y 9 semanas.

Existen aún pocos estudios que avalen la efectividad de este fármaco, que podría tener una eficacia de más de dos veces y media superior al placebo<sup>19</sup>. El estudio inicial de Hurt et al<sup>20</sup> presenta unas cifras de abstinencia a las 6 semanas del 24,4%, y de abstinencia puntual (no haber fumado en la semana anterior a la visita) del 23,1% a los 12 meses, significativamente mayor que el placebo. Posteriormente Jorenby et al<sup>21</sup> compararon

TABLA 3  
Nuevos tratamientos para dejar de fumar

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Parche y/o chicle Espray nasal Inhalador de nicotina Bupropión	Dispensación sin receta Valores de nicotina elevados y rápidos Imitación del comportamiento mano-boca No contiene nicotina: es posible combinarlo con el parche	Posible subdosificación Efectos adversos iniciales molestos Bajos valores de nicotina Descartar antecedentes de convulsiones y otros tratamientos antidepresivos

Adaptada de Hughes et al<sup>35</sup>, 1999.

el bupropión con los parches de nicotina, además de la combinación de ambos, y obtuvieron unas cifras de abstinencia continuada al año del 9,8% con parches de nicotina, del 18,2% con el bupropión y del 22,5% con bupropión más parches. Hay que tener en cuenta que en estos estudios no se proporcionó ninguna ayuda conductual suplementaria.

Existen algunas contraindicaciones para el uso del bupropión, como convulsiones, historia de anorexia o bulimia, o hipertensión incontrolada. Los efectos secundarios más frecuentes fueron el insomnio y la sequedad de boca; en el grupo de pacientes a los que se les administraron bupropión y parches aparecieron pocos casos de empeoramiento de su hipertensión.

### Nortriptilina

Existen dos estudios que señalan que la nortriptilina, un antidepresivo tricíclico, puede ser efectiva para dejar de fumar<sup>22,23</sup>. Los pacientes que se incluyeron en los estudios no tenían depresión ni antecedentes de ella, por lo que este efecto no parece estar relacionado con la depresión secundaria a dejar de fumar. Su mecanismo de acción aún no se ha aclarado.

### Otros: la fluoxetina

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Existe algún estudio que avala su eficacia, pero son necesarios más ensayos que avalen esta afirmación<sup>24</sup>.

### Otros fármacos

#### Ansiolíticos

Los ansiolíticos se utilizan en el tratamiento de la deshabituación tabáquica como medida adyuvante a otros tratamientos. Ayudan a combatir la ansiedad que provoca dejar de fumar, e incluso pueden contener los posibles ataques bulímicos que se presentan durante el tratamiento, pero no han demostrado una efectividad su-

ficiente por sí mismos como para ser el tratamiento principal de fumadores altamente adictos a la nicotina<sup>19</sup>.

#### Clonidina

La clonidina, a pesar de ser inicialmente un tratamiento antihipertensivo, comparte algunos efectos farmacológicos con el bupropión y los antidepresivos tricíclicos. Presenta una efectividad casi dos veces superior al placebo, pero su uso está limitado debido a la sedación y a la hipotensión postural que provoca<sup>25</sup>.

#### Lobelina

La lobelina es un agonista parcial de la nicotina, que se ha utilizado de manera casera para el tratamiento de la abstinencia nicotínica. Recientemente, Canadá ha aprobado la utilización de un fármaco que contiene lobelina como adyuvante de la deshabituación, pero no hay estudios que superen los 6 meses de seguimiento.

#### Mecamilamina

La mecamilamina es un antagonista nicotínico que, en principio, bloquea el efecto placentero del tabaco en los fumadores. Existen dos pequeños estudios que demuestran que la combinación de los parches de nicotina con la mecamilamina presenta mayor proporción de éxito<sup>26</sup>, pero serían necesarios estudios mayores para confirmarlo. No está aprobado su uso para la deshabituación tabáquica.

### Conclusiones

Existen muchos métodos que ayudan a dejar de fumar, pero muchos de ellos no han demostrado su efectividad. El profesional tendría que basarse fundamentalmente en aquellos que realmente fueran eficaces.

Está claro que la estrategia a seguir por parte del médico que quiere intervenir de una manera activa para que sus pacientes dejen de fumar es la de personalizar el mensaje; la reiteración del mensaje de peligrosidad, ha-

ciendo hincapié en los factores de riesgo presentes en el paciente en cada visita médica, puede motivar con el tiempo un deseo de deshabituación por parte del fumador. Llegados a este punto, podremos elegir un tratamiento de acuerdo con las características particulares del paciente.

Parece demostrado que para los fumadores con una elevada adicción física la terapia sustitutiva de nicotina, acompañada del consejo individualizado y de los materiales de autoayuda individualizados, es el método más eficaz de que disponemos hasta la fecha. Podemos incrementar la proporción de abstinentes añadiendo tratamiento ansiolítico en determinados pacientes. En fumadores con una baja adicción nicotínica podemos emplear la terapia sustitutiva nicotínica en forma de chicles o espray nasal. Las ventajas e inconvenientes de las ayudas farmacológicas se presentan en la tabla 3.

El nuevo tratamiento de deshabituación tabáquica mediante bupropión parece efectivo a corto plazo, pero aún ha de demostrar su eficacia a medio y a largo plazo, y no parece aportar beneficios con respecto a los tratamientos clásicos mediante nicotina. Puede ser una buena terapia para aquellos pacientes que, por sus problemas cardíacos, no se puedan beneficiar del tratamiento con nicotina. De todas maneras, hemos de esperar la aparición de nuevos estudios sobre el bupropión.

Un segundo escalón de atención que podría beneficiar al paciente son los centros hospitalarios especializados en la deshabituación tabáquica, que pueden seguir de manera más intensa a los fumadores cuyo hábito no ha sido suprimido por el médico de atención primaria, o los casos de inicio de deshabituación durante el ingreso hospitalario, que es un buen momento para dejar de fumar.

## Bibliografía

- Encuesta Nacional de Salud 1997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Peto R, López AD. The future worldwide health effects of current smoking patterns. En: Koop CE, Pearson CE, Schwarz MR, eds. Critical issues in global health. Nueva York: Jossey-Bass (en prensa).
- Heatheron TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Add* 1991; 86: 1119-1127.
- Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Cummings SR, Coates TJ, Richard RJ, Hansen B, Zahnd EG, VanderMartin R et al. Training physicians in counseling about smoking cessation: a randomized trial of the «Quit for life» program. *Ann Intern Med* 1989; 110: 640-647.
- Silagy C. Physicians advice for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Jamrozik, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunaris H. Controlled trial of three different anti-smoking interventions in general practice. *Br Med J* 1984; 288: 1499-1503.
- Stead LF, Lancaster T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *Br Med J* 1994; 308: 21-26.
- Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995; 274: 1347-1352.
- Orleans CT, Resch N, Noll E, Keintz MK, Rimer BK, Brown TV et al. Use of transdermal nicotine in a state-level prescription plan for the elderly: a first look at "real world" patch users. *JAMA* 1994; 271: 601-607.
- Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000; 117 (Supl 1): 169-175.
- Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
- Hjalmarson A, Nilsson F, Sjoström L, Wiklund O. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1721-1728.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Hurt RD, Sachs DPL, Elbert D, Glover PD, Kenneth P, Offord MS et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
- 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* 1997; 340: 685-691.
- Russell MAH, Stapleton JA, Hajek P, Jackson PH, Belcher M. District programme to reduce smoking: can sustained intervention by general practitioners affect prevalence? *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 111-115.
- Solberg LI, Maxwell PL, Kottke TE, Gepner GJ, Brekke ML. A systematic primary care office-based smoking cessation program. *J Fam Pract* 1990; 30: 647-654.
- Niaura R, Spring B, Keuthen NJ, Kristeller J, De Pue J, Ockene J et al. Fluoxetine for smoking cessation: a multicenter randomized double blind dose response study. *Ann Behav Med* 1997; 19 (Supl): 42.
- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Lancaster T, Stead LF. Mecamylamine for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- Blondal T, Franzon M, Westin A. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1585-1590.
- Schneider NG, Olmstead R, Mody FV, Doan K, Franzon M, Jarvik ME et al. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction* 1995; 90: 1671-1682.
- Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M et al. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-329.
- Leischow SJ, Nilsson F, Franzon M, Hill A, Otte P, Merikle EP.

- Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *Am J Health Behav* 1996; 20: 364-371.
31. Mikkelsen EJ, Tennesen P, Ewald T, Clemmensen P. Routine smoking cessation with 4 nicotine regimens in a lung clinic. *Eur Respir J* 1995; 8: 112S.
  32. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 1996; 91: 1293-1306.
  33. Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269: 1269-1271.
  34. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13: 249.
  35. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-76.