

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico del tabaquismo

Farmacotherapy for smoking cessation

SOLER COMPANY, E.***; OLCINA RODRÍGUEZ, J.*****, y FAUS SOLER, M. T.*

*Servicio de Farmacia. Hospital «Francesc de Borja». Gandía. Valencia. **Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia. ***Unidad de Conductas Adictivas de Gandía. Valencia. ****DETOX GRUP.

RESUMEN: *Objetivo:* la inhalación del humo del tabaco constituye la principal causa evitable de enfermedad y muerte prematura en los países desarrollados. El consejo médico, sin otro tipo de intervención, puede conseguir tasas de abstinencia del 10%, mientras los tratamientos farmacológicos siguen siendo los métodos más atractivos para la mayoría de los fumadores. La presente revisión persigue evidenciar la utilidad y disponibilidad de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar.

Material y métodos: búsqueda de los estudios relativos al tratamiento del tabaquismo indexados en Medline en el período 1999-2000.

Resultados: actualmente se dispone de tratamientos sustitutivos con nicotina (TSN) y tratamientos farmacológicos no nicotínicos (TFNN). Los TSN están disponibles en chicles, parches transdérmicos, comprimidos sublinguales, aerosoles y sprays nasales, todos ellos alcanzan tasas de abstinencia a los seis meses significativamente mayores que el placebo, pero a partir de los seis meses el mantenimiento de la abstinencia disminuye considerablemente. Como alternativa a la limitada pero evidente utilidad de los TSN aparecen los TFNN, que incluyen fármacos con probada eficacia como bupropión, clonidina, nortriptilina y otros todavía en estudio como moclobemida, doxepina, buspirona, mecamylamina, acetato de plata, glucosa oral, tranilcipromina y metoxaleno.

Conclusiones: la dependencia al tabaco es una situación crónica que a menudo requiere de repetidas intervenciones. Sin embargo, existen trata-

mientos efectivos que pueden producir largos períodos de abstinencia, e incluso una abstinencia permanente.

PALABRAS CLAVE: Tabaquismo. Nicotina. Tratamientos sustitutivos con nicotina (TSN). Tratamientos farmacológicos no nicotínicos (TFNN). Bupropión. Clonidina. Nortriptilina.

ABSTRACT: *Objective:* the inhalation of the smoke of the tobacco constitutes the principal avoidable cause of illness and premature death in the developed countries. The medical advice, without another type of intervention, could get cessation rates from 10%, while drug therapy remains the most attractive method of smoking cessation for many patients. In the present review we evidence the utility and availability of the drug therapy in order to smoking cessation.

Material and methods: review of the literature about the drug therapy for smoking cessation by a Medline search indexed between 1999-2000.

Results: nowadays there are nicotine replacement therapies (NRT) and non-nicotine pharmacological treatments (NNT). The NRT is available in gum, patches, sublingual tablets, inhaler and nasal spray, all they reach cessation rates at six months significantly higher than placebo, but starting from the six months the maintenance of the abstinence diminishes considerably. As alternative to the limited but evident utility of the NRT appears the NNT that they include drugs with proving efficacy like bupropión, clonidine, nortriptyline and another yet in study like moclobemide, doxepine, bupirone, mecamylamine, acetate of silver, oral dextrose, tranilcipromine and metoxalene.

Conclusions: the dependence to the tobacco is a chronic situation that often requires of repeating interventions. However, there are therapies that

Correspondencia:

ENRIQUE SOLER COMPANY.
Servicio de Farmacia.
Hospital «Francesc de Borja».
Paseo Germanías, 71.
46700 Gandía. Valencia.
e-mail: enriquesoler@saludalia.com

could produce long periods of abstinence, including a permanent abstinence.

KEY WORDS: Smoking. Nicotine. Nicotine replacement therapy (NRT). Non-nicotine drug therapy (NNT). Bupropión. Clonidine. Nortriptyline.

Introducción

La inhalación del humo del tabaco constituye la principal causa evitable de enfermedad y muerte prematura en los países desarrollados. Sólo en EE.UU. de América se atribuye a la adicción al tabaco más de 400.000 muertes al año y el 30% de todas las muertes por cáncer¹.

El número total de víctimas producidas por el tabaquismo es mayor que la suma de las muertes por SIDA, suicidios, homicidios, incendios y drogas ilegales. Fumar es la principal causa del 87% de las muertes por cáncer de pulmón, del 82% de las muertes por enfermedad pulmonar y del 21% de las muertes debidas a cardiopatías².

En nuestro país, aproximadamente un tercio de la población (32,9%), entre 15 y 65 años, fuma diariamente³.

El hábito tabáquico, al igual que el alcohol, se encuentra fuertemente implantado en la juventud, así un 21,6% de los jóvenes con edades comprendidas entre los 14 y los 18 años fuman diariamente⁴.

La adicción al tabaco en los países desarrollados presenta una insólita coincidencia de circunstancias que requiere una prioritaria intervención por parte de los profesionales de la salud²:

1. Está demostrado que el tabaco amenaza la salud.
2. Existe una clara aversión entre los profesionales sanitarios para actuar con tenacidad en este gravísimo problema.
3. No se aprovechan como se debiera las intervenciones efectivas para llevar a cabo una correcta prevención.

Aunque el tratamiento del tabaquismo debería ser fundamentalmente preventivo, ya que si se proporciona precozmente y de un modo eficaz se reducirá ampliamente el riesgo del fumador de padecer enfermedades relacionadas con el uso del tabaco, lo cierto es que su extensa implantación hace necesaria, además, la utilización de todos aquellos medios de eficacia probada para ayudar al fumador a dejar el tabaco.

El humo del tabaco contiene miles de sustancias, sin embargo los componentes mayoritarios son el monóxido de carbono, la nicotina y el alquitrán. La nicotina que rápidamente se acumula en el cerebro una vez absorbida, es el agente principal en la producción de dependencia al tabaco. La nicotina produce distintos

efectos gratificantes que incluyen descenso de la irritabilidad, disminución de peso y efectos positivos sobre la atención y la función psicomotora. Se ha sugerido que dichos efectos se producen a través de la estimulación por la nicotina de las vías dopaminérgicas del sistema mesolímbico. Los efectos gratificantes producen un refuerzo positivo para fumar, y el síndrome de abstinencia, que comienza a las pocas horas de dejar de fumar y se prolonga hasta las cuatro semanas, produce un refuerzo negativo.

Estudios recientes han descrito importantes avances en los aspectos genéticos de la dependencia a la nicotina. En estos estudios se muestra que entre fumadores existe una mayor prevalencia de los alelos A1 y B1 del gen del receptor 2 de la dopamina (DRD2) así como del receptor DRD4, y hay razones para creer que estos genes podrían estar asociados con las alteraciones afectivas relacionadas con el cese y recaída del hábito tabáquico. Otros estudios han sugerido que los fumadores con una copia defectuosa del gen que produce la enzima CYP2A6, encargada del metabolismo de la nicotina, pueden tener una mayor facilidad para dejar de fumar. De forma similar, los no fumadores con copias defectuosas del gen anterior parecen tener menor probabilidad de llegar a fumar^{5,6}.

Tratamientos de la dependencia a la nicotina

Desde las primeras décadas del siglo XX se han venido estudiando los efectos negativos del tabaco sobre la salud y la forma de combatir, prevenir y tratar la dependencia producida por su consumo, buscando métodos que ayudasen a los fumadores a dejar el tabaco. Entre las técnicas que se han utilizado con mayor o menor éxito cabe destacar las siguientes:

- Hipnosis y sugestión.
- Técnicas de autocontrol.
- Técnicas aversivas.
- Acupuntura.
- Técnicas psicodinámicas.
- Técnicas cognitivo-conductuales.
- Tratamientos farmacológicos

En los últimos años las investigaciones sobre el hábito de fumar se han incrementado considerablemente, dando como resultado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

El consejo médico, sin otro tipo de intervención, puede conseguir tasas de abstinencia del 10%. Las técnicas de modificación del comportamiento han demostrado tasas de abstinencia del 20%, en pacientes alta-

mente motivados. Mientras, los tratamientos farmacológicos siguen siendo los métodos para dejar de fumar más atractivos para la mayoría de los fumadores⁷.

Silagy⁸ en una revisión efectuada con el objetivo de evaluar la efectividad del consejo médico como estímulo para dejar de fumar, concluye que el consejo sencillo tiene un pequeño efecto sobre la tasa de abstinencia, aproximadamente una diferencia absoluta del 2,5% sobre el no consejo. Maniobras adicionales parecen tener sólo un pequeño efecto, aunque intervenciones más intensas son marginalmente más efectivas que la mínima intervención.

Desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, métodos como la hipnosis y la acupuntura se han demostrado como no efectivos⁹, mientras que los tratamientos sustitutivos con nicotina y otros fármacos han demostrado su eficacia en numerosos estudios.

Las investigaciones con medicamentos para ayudar a los fumadores a dejar el hábito tabáquico se iniciaron ya en la década de 1930. Observaciones no controladas con lobelina, un alcaloide con efectos fisiológicos similares a la nicotina, habían sugerido la posibilidad de utilizar este alcaloide para reducir el *craving* producido por el tabaco¹⁰. Teniendo en cuenta el hecho de que la lobelina actuaba como un sustitutivo químico de la nicotina, se llevaron a cabo varios estudios. Sin embargo, dichos estudios no demostraron que la lobelina fuera mejor que el placebo¹¹. El fracaso obtenido con la lobelina, así como con otros medicamentos como el meprobamato, la dexanfetamina y la efedrina, que fueron ensayados durante esta época temprana, enfriaron el interés por la búsqueda de un sustitutivo de la nicotina. El hecho de que en 1988 el Informe del Departamento de Salud de los EE.UU. reconociera el uso crónico del tabaco, como una forma de comportamiento adictivo, unido a los favorables resultados que había reportado el uso de la metadona en el tratamiento de la adicción a opiáceos, ya por los años 60 generaron un nuevo interés por los sustitutivos de la nicotina como una forma para dejar de fumar¹². El tratamiento con metadona había demostrado que el *craving* y la necesidad imperiosa del consumo del opiáceo de abuso podían ser disminuidos por el uso de una segunda droga, en este caso la metadona.

En razón a que se utilice o no la nicotina como terapia de sustitución para dejar de fumar, los tratamientos farmacológicos utilizados en la actualidad se incluyen en alguno de estos dos grupos:

— Tratamientos farmacológicos sustitutivos con nicotina (TSN).

— Tratamientos farmacológicos no nicotínicos (TFNN).

Tratamientos farmacológicos sustitutivos con nicotina (TSN)

Los TSN persiguen aliviar el síndrome de supresión de nicotina que se produce al dejar de fumar (irritabilidad, dificultad para la concentración, etc.), al tiempo que no se obtienen en la misma magnitud los refuerzos positivos que perpetúan el hábito de fumar, debido a que, por la absorción más lenta de la nicotina, las concentraciones máximas que se alcanzan con estos tratamientos son inferiores a las proporcionadas en la inhalación del humo del tabaco.

Las formas tradicionalmente usadas como vehículo para la administración de la nicotina fueron inicialmente los chicles y más tarde los parches. Los primeros presentarían la ventaja adicional sobre los parches, de que los pacientes pueden regular los niveles plasmáticos de nicotina en respuesta a la aparición del *craving*. Esto es especialmente importante en fumadores con un alto consumo de cigarrillos.

En la actualidad se dispone habitualmente de cinco formas farmacéuticas que posibilitan los TSN, así a los chicles y parches transdérmicos, hay que añadir los comprimidos sublinguales, los aerosoles y los sprays nasales. Otra forma farmacéutica que aparece referenciada escasamente en la bibliografía son los palillos de nicotina¹³.

Los chicles de nicotina (nicotina polacrilex) se encuentran disponibles en dosis de 2 y 4 mg. Deben masticarse durante 20 a 30 minutos para que se libere el 90% de la nicotina. El café y las bebidas carbonatadas disminuyen la acidez de la saliva y pueden interferir con la absorción de la nicotina¹⁴.

Los chicles de nicotina son más efectivos que los chicles placebo como coadyuvantes en los programas de deshabitación tabáquica a corto plazo (menos de seis meses)¹⁵⁻¹⁷. Son generalmente más efectivos en fumadores con una alta dependencia a la nicotina. En estudios en los que se realizó un seguimiento a largo plazo, varios autores han obtenido tasas de mantenimiento de la abstinencia del 23% al 47%, que fueron sólo marginalmente más altas que otros métodos (consejo, tratamiento psicológico, etc.) o placebo, con unas tasas de éxito del 15% al 30%¹⁷⁻¹⁹. Esta dificultad en mantener las altas tasas de abstinencia logradas tras los primeros meses de tratamiento, probablemente se deba a que los cambios inducidos por el humo del tabaco en la estructura y función cerebrales no sean fácilmente reversibles.

Campbell et al²⁰ informaron que, en pacientes hospitalizados por enfermedades relacionadas con el tabaco que fueron randomizados para recibir chicles de

nicotina o placebo al alta, las tasas de abstinencia a los 12 meses fueron las mismas (20%) para los dos grupos de tratamiento.

Clavel-Chapelon et al²¹ estudiaron en 996 fumadores la tasa de abstinencia a los cuatro años tras el tratamiento con chicles de nicotina y/o placebo. Los participantes fueron randomizados en cuatro grupos de tratamiento: chicles de nicotina más acupuntura, doble placebo, chicles de nicotina o acupuntura. Las tasas de abstinencia fueron similares en los cuatro grupos: aproximadamente un 23% al mes, 10% al año, y 6% a los cuatro años. Los resultados indican que ni los chicles de nicotina ni la acupuntura, solos o en combinación, reportan ninguna ventaja, a largo plazo, sobre el placebo.

Jiménez Ruiz et al²², en un ensayo con spray nasal de nicotina, obtuvieron después de seis meses de iniciado el tratamiento una tasa de abstinencia del 35%.

Hasenfratz & Battig¹³ compararon en 12 fumadores, con una media de 18 cigarrillos/día, los efectos sistémicos y subjetivos de los palillos con nicotina y los chicles, cada uno con 4 mg de nicotina. Ambas formulaciones fueron masticadas durante cinco minutos. La absorción de nicotina fue más rápida con los palillos, pero el total de nicotina liberada fue similar a los chicles. También fueron similares los efectos subjetivos de las dos preparaciones. La ventaja potencial de la manipulabilidad de los palillos con nicotina, así como su impacto sobre la salud dental, están por determinar.

La eficacia de los parches transdérmicos de nicotina se ha demostrado mediante su aplicación diaria con una liberación de nicotina entre 8 y 40 mg/día.

Daughton et al²³, en un estudio diseñado para comprobar la eficacia de parches de nicotina de distintas dosis, para mantener la abstinencia entre 4 a 5 años después de finalizar el tratamiento, encuentran que la tasa de abstinencia del grupo de fumadores que utilizó parches de 21 mg, 20,2%, fue significativamente mayor que las proporcionadas por los restantes grupos que utilizaron parches de 14 mg, 7 mg o placebo, con tasas de 10,4%, 11,8% y 7,4%. La edad también influyó en el mantenimiento de la abstinencia a largo plazo, así tan sólo el 3% de los menores de 30 años se mantienen abstinentes frente al 13% de los que tenían 30 o más años.

Silagy et al²⁴ diseñaron un estudio de revisión para determinar la efectividad de las distintas formas de TSN (chicles, parches transdérmicos, spray nasal, inhaladores y comprimidos) para conseguir dejar de fumar; determinar si el efecto estaba influenciado por el sitio donde el fumador era reclutado y tratado, la dosis y la forma de TSN, o la intensidad del consejo y sopor-

te ofrecido al fumador; y determinar si las combinaciones de TSN son más efectivas que una sola forma.

Como estrategia de búsqueda utilizaron los ensayos registrados por el Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco. Seleccionando aquellos ensayos en los que la TSN fue comparada con placebo o no tratamiento, o aquellos en los que se comparaban distintas dosis de TSN. El resultado principal que se midió fue la abstinencia después de al menos seis meses de tratamiento. Incluyeron 49 ensayos con chicles de nicotina, 32 con parches transdérmicos, 4 de spray intranasal de nicotina, 4 de nicotina inhalada y dos de comprimidos sublinguales. Tres ensayos comparaban combinaciones de dos formas de TSN con una sola forma.

El odds ratio (OR) de abstinencia con TSN frente a control fue de 1,72 (IC 95%: 1,60-1,84). Los OR para las diferentes formas de TSN fueron de 1,63 para los chicles, 1,77 para los parches, 2,27 para el spray nasal, 2,08 para el inhalador de nicotina y 1,73 para las tabletas sublinguales. Estos valores fueron en su mayor parte independientes de la intensidad del soporte adicional aportado o el lugar en el que fue ofrecida la TSN.

Ocho semanas de tratamiento con el parche de nicotina fue tan efectivo como períodos más largos y no se pudo demostrar que las pautas con disminución de dosis fueran mejores que las de finalización brusca. Llevar el parche durante el día, mientras se está despierto (16 h/día) fue tan efectivo como llevarlo las 24 h del día.

Los OR de abstinencia en los ensayos que compararon directamente chicles de 4 mg vs 2 mg en fumadores con alta dependencia al tabaco encontraron un beneficio significativo a favor de los chicles de 4 mg (OR: 2,67; IC 95%: 1,69-4,22).

No hubo una fuerte evidencia de que la combinación de formas de TSN era más efectiva que la utilización de sólo una.

Un único estudio comparó directamente la TSN frente a otras farmacoterapias (bupropión) y encontró que ésta última era más efectiva, tanto sola como usada en combinación con el parche de nicotina, que el parche solo.

Los autores de la revisión concluyen que todas las formas comercializadas de TSN (chicle de nicotina, parche transdérmico, spray nasal, inhalador y comprimido sublingual) son efectivas para formar parte de las estrategias para dejar de fumar. Ellos incrementan de 1,5 a 2 veces el ratio de abstinencia, independientemente del lugar donde se realiza la consulta.

La efectividad de la TSN resulta ser independiente de la intensidad del soporte adicional ofrecido al fumador. Puesto que todos los ensayos con TSN incluyen, al menos, alguna forma de consejo breve al

fumador, éste representa el mínimo que debería ser ofrecido con el fin de mejorar la efectividad del tratamiento. La provisión de niveles de apoyo más intensos, aunque beneficiosos para facilitar la probabilidad de obtener mayor número de fumadores que decidan dejar el tabaco, no es esencial para el éxito de la TSN.

Por último, del estudio también se deduce que el bupropión, solo o en combinación, puede ser más efectivo que la TSN.

Tratamientos farmacológicos no nicotínicos (TFNN)

El éxito limitado de los TSN, ya que su efectividad a los seis meses ronda el 22%²⁵, junto con los avances producidos en el conocimiento de la naturaleza neurobiológica de la dependencia al tabaco, al demostrarse los efectos de la nicotina sobre la función cerebral, despertaron un renovado interés en la farmacoterapia no nicotínica del tabaquismo.

En estudios clínicos y epidemiológicos se empezó a encontrar una fuerte asociación entre la propensión a la dependencia nicotínica y las enfermedades psiquiátricas. Estos hallazgos sentaron las bases para la realización de ensayos con medicamentos previamente conocidos por sus efectos antidepresivos o ansiolíticos, como adyuvantes en la deshabituación tabáquica.

Los medicamentos que componen el arsenal terapéutico del que se surten los tratamientos farmacológicos sustitutivos no nicotínicos (TFNN), los podemos incluir en alguno de los siguientes apartados:

1. Fármacos que disminuyen el síndrome de abstinencia nicotínica (SAN).
2. Fármacos que actúan sobre los cambios de humor asociados al SAN y al proceso de deshabituación tabáquica.
3. Antagonistas opiáceos.
4. Agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos.
5. Farmacoterapia aversiva.
6. Otros tratamientos.

Fármacos que disminuyen el síndrome de abstinencia nicotínica (SAN)

Clonidina

La clonidina es un agonista alfa-2-noradrenérgico usado inicialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial y con posterioridad para disminuir el síndrome

de abstinencia producido por el alcohol y los opiáceos.

Presenta una buena absorción tanto por vía gastrointestinal como transdérmica, lo que posibilita su administración oral y mediante parches transdérmicos.

Es especialmente eficaz en el tratamiento de la irritabilidad²⁶ y en la disminución del *craving*²⁷, a diferencia de la nicotina que elimina fundamentalmente el SAN, teniendo poco efecto sobre el *craving*²⁸.

Glassman et al²⁹ demostraron su eficacia para reducir el *craving* y los síntomas producidos por la abstinencia en grandes fumadores que habían permanecido sin fumar durante 24 horas. Estos favorables resultados llevaron a la realización de un ensayo clínico randomizado para dejar de fumar, en el que 71 fumadores fueron asignados en dos grupos para recibir clonidina o placebo, durante cuatro semanas, con la ayuda de una terapia del comportamiento. El porcentaje de éxitos en los fumadores tratados con clonidina fue más del doble que en el grupo placebo, demostrándose así, por primera vez, la eficacia de los tratamientos farmacológicos no nicotínicos como ayuda para dejar de fumar³⁰.

Ornish et al²⁶, en otro estudio controlado, randomizado y doble ciego, confirmaron como los parches de clonidina mejoraban la ansiedad, así como algunos síntomas del SAN.

Covey y Glassman³¹, en un metaanálisis analizando nueve ensayos doble ciego frente a placebo, publicados entre 1987 y 1989, concluyeron que la abstinencia fue significativamente superior en los pacientes tratados con clonidina (39%) frente a placebo (21%), (OR: 2,4; IC 95%: 1,7-32,8). El metaanálisis también indicó que la eficacia fue mayor cuando la clonidina se administró mediante parches, frente a la administración oral, y cuando iba acompañada de una terapia del comportamiento. Este estudio también demostró que en los casos en los que se había estratificado la muestra por género, la clonidina fue más útil en las mujeres que en los hombres. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por Glassman et al³² en un estudio con 300 fumadores.

Gourlay y Benowitz³³, en otro metaanálisis realizado sobre cuatro trabajos, observaron que la abstinencia a largo plazo (seis meses) era también significativamente mayor en los pacientes tratados con clonidina, 31% frente al 17% con placebo, (OR: 2,0; IC 95%: 1,3-3,0). Pero estos autores también observaron una alta frecuencia de efectos adversos durante el tratamiento con clonidina. Lo que les llevó a concluir que aun cuando la clonidina puede suponer una ayuda para dejar de fumar, durante las primeras semanas, al aliviar los síntomas de dependencia a la nicotina, su

beneficio puede ser limitado en fumadores que presentan altos niveles de agitación y ansiedad cuando dejan de fumar.

En general, los resultados de la clonidina en los programas para dejar de fumar, no se han mostrado tan robustos como los programas de sustitución con nicotina. Además los efectos adversos asociados con la clonidina pueden limitar su efectividad. Por lo que la clonidina estaría situada en un segundo plano en los programas para dejar de fumar³⁴.

Gourlay et al³⁵ realizaron una revisión de los estudios registrados por el Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco, considerando aquellos ensayos randomizados, frente a placebo y que dispusieran de resultados del grado de abstinencia a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Estos autores encontraron seis trabajos que reunían los criterios de inclusión, tres con clonidina oral y otros tres con clonidina transdérmica. Algún tipo de consejos conductuales fueron ofrecidos a todos los participantes de cinco ensayos. Los autores calcularon un OR de 1,89 (IC 95%: 1,30-2,74) a favor de la clonidina frente a placebo. Aunque comprobaron la existencia de una alta incidencia de efectos adversos dosis dependientes, especialmente boca seca y sedación.

Los autores de la revisión concluyen que basándose en un pequeño número de ensayos en los que hay potenciales fuentes de error, la clonidina es efectiva para ayudar a dejar de fumar. No obstante la presencia de efectos secundarios limita su utilidad en esta indicación.

Fármacos que actúan sobre los cambios de humor asociados al SAN y al proceso de deshabituación tabáquica

Existen dos razones para creer que los ansiolíticos y antidepresivos podrían ayudar en los tratamientos de deshabituación tabáquica. Por una parte, la ansiedad y la depresión son síntomas del SAN, y el dejar de fumar, algunas veces, provoca una depresión. En segundo lugar, el hábito de fumar parece ser debido, en parte, a déficits de dopamina, serotonina y noradrenalina, los cuales son aumentados por los ansiolíticos y antidepresivos.

Antidepresivos

A pesar de que la clonidina ha resultado tener un limitado impacto en los programas para dejar de fumar, ciertas observaciones realizadas por Glassman et al, respecto la asociación entre fumar, dejar de fumar y depresión, sugirieron el valor de los antidepresivos en los tratamientos para dejar de fumar³⁴.

En los primeros estudios con clonidina para dejar de fumar, los investigadores habían excluido a los fumadores que presentaban algún tipo de trastorno psiquiátrico, tal como depresión, esquizofrenia o dependencia a alguna droga. Fumadores con una historia de depresión mayor no resuelta al menos con seis meses de antelación al estudio, también habían sido excluidos. Por término medio, los fumadores con historia de depresión mayor se habían mantenido libres de episodios depresivos durante más de cuatro años. Un análisis de los datos reveló que el 60% de los participantes en los estudios habían tenido en el pasado episodios de depresión mayor, lo cual comparado con cifras del 10-20% obtenidas en estudios sobre población general, nos ofrece diferencias suficientemente significativas. Los datos fueron posteriormente examinados para determinar si el dejar de fumar estaba influenciado por una historia previa de depresión. Estos análisis produjeron nuevos hallazgos inesperados, así los fumadores con una historia de depresión tenían menos probabilidades de éxito en sus esfuerzos para dejar de fumar que los fumadores sin historia de depresión. También, los fumadores con una historia de depresión mayor sufrían con mayor frecuencia humor depresivo durante el período de abstinencia que los fumadores sin ella, 75% frente al 30% ($p < 0,05$)³⁶.

Esta serie de hallazgos, como son, una asociación entre tener una historia de depresión y el hábito de fumar, la influencia negativa de una depresión pasada sobre la capacidad para dejar de fumar, la tendencia de aquellos fumadores con historia de depresión a experimentar una recaída depresiva durante el SAN, y la tendencia a sufrir humor depresivo durante el SAN que ponía en peligro el éxito del tratamiento, impulsaron la creencia de que los antidepresivos podrían ser utilizados con éxito en los programas para dejar de fumar³⁴.

Se cree que la vía del sistema nervioso central que responde al estímulo nicotínico es el sistema mesolímbico dopaminérgico. La activación de esa vía conduce a la liberación de dopamina del núcleo acumbens lo que se asocia al desarrollo de dependencia. La nicotina también implica a otras estructuras cerebrales como el *locus ceruleus*. Cuando una persona adicta se abstiene de fumar y disminuyen los niveles de nicotina, aumentan de forma anormal las descargas de neuronas noradrenérgicas del *locus ceruleus*, lo que puede explicar el SAN³⁷.

Los antidepresivos podrían actuar aumentando los niveles de dopamina y noradrenalina extracelular en el núcleo acumbens y por tanto reduciendo la liberación de noradrenalina en el *locus ceruleus*, lo que disminuiría la intensidad del SAN³⁸.

Bupropión

Aunque el bupropión fue inicialmente comercializado como antidepresivo, actualmente constituye el agente farmacológico no nicotínico más potente para el tratamiento de la dependencia tabáquica. Tras amplios ensayos y ante la robustez de los resultados, el bupropión en una forma galénica que permite su liberación sostenida en el organismo, fue aprobado por la US Food and Drug Administration en 1997 como tratamiento para la dependencia a la nicotina.

El mecanismo por el cual el bupropión ayuda a los fumadores en su esfuerzo para dejar de fumar no está claro, pero se piensa que está relacionado con su actividad noradrenérgica y dopaminérgica. La actividad dopaminérgica afectaría a áreas del cerebro relacionadas con el sistema de recompensa y la actividad noradrenérgica actuaría sobre la aparición del SAN. También se ha visto que el bupropión interacciona con los receptores nicotínicos³⁴. Fryer and Lukas³⁹ demostraron que esta sustancia produce un bloqueo funcional agudo en los receptores humanos de la nicotina. Estas investigaciones sugieren que la bupropión actuaría mediante inhibición no competitiva de los receptores nicotínicos y postulan el papel de estos receptores en las estrategias para dejar de fumar.

La eficacia clínica del bupropión ha sido puesta de manifiesto por Hurt et al⁴⁰, en un estudio dosis-respuesta, controlado y doble ciego que incluyó 615 fumadores, confirmándose el cese del hábito tabáquico mediante la medición de niveles de monóxido de carbono exhalado. Se evaluaron tres dosis de bupropión de liberación sostenida (SR), 300, 150 y 100 mg/día y placebo. El tratamiento se inició una semana antes de la fecha fijada para dejar de fumar con el fin de alcanzar niveles estables del fármaco en sangre, y se mantuvo seis semanas más, acompañándose de consejo semanal mientras duraba el tratamiento y posteriormente a las 8, 12, 26 y 52 semanas. Se obtuvieron porcentajes de abstinencia al año, significativamente más altos con las dosis de 300 mg (23,1%; $p < 0,01$) y 150 mg (22,9%; $p < 0,02$) frente a placebo (12,4%), pero no con la dosis de 100 mg. Como efecto adicional, este estudio encontró que el bupropión atenuó el aumento de peso de los pacientes que dejaron de fumar, pero una vez que el tratamiento cesó, las diferencias entre los grupos desaparecieron.

Los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia, 5% más que con placebo, fueron el insomnio y la sequedad de boca. La tasa de abandonos del tratamiento fue también baja, del 8%. Siendo las causas principales de estos abandonos, los temblores y el

rash. Otros efectos secundarios descritos han sido cefalea, rinitis, ansiedad y mareos⁴¹.

La eficacia del bupropión SR 300 mg/día administrada con o sin parches de nicotina (21 mg/día) fue examinada en 893 fumadores distribuidos en cuatro grupos⁴². Los cuatro tratamientos evaluados fueron: bupropión SR + parches de nicotina, bupropión SR + parches de placebo, comprimidos de placebo + parches de nicotina y comprimidos de placebo + parches de placebo. El diseño del estudio fue similar al estudio dosis-respuesta de Hurt⁴⁰, con la excepción de que se añadieron 2 semanas a la fase del tratamiento (nueve semanas en total) para permitir la retirada progresiva del parche de nicotina: 14 mg durante la octava semana y 7 mg durante la novena.

La tasas de abstinencia a las cuatro semanas fueron significativamente más altas en los tres grupos con algún medicamento (48%, 60% y 67%, respectivamente, para los parches de nicotina, bupropión SR y bupropión más parche de nicotina) que en el grupo placebo (34%; $p = 0,005$; $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

A los doce meses, las tasas de abstinencia fueron 16% para el placebo y 16% ($p = 0,84$), 30% ($p < 0,001$) y 36% ($p < 0,001$), para los parches de nicotina, bupropión SR, y bupropión SR + parche de nicotina, respectivamente. Ambas, bupropión SR y la combinación producen unas tasas de abstinencia significativamente más altas que el parche de nicotina ($p < 0,001$ para ambos). Aunque las tasas de abstinencia con el tratamiento combinado fueron las mayores, no hubo diferencias significativas con el bupropión solo, ni a corto plazo ni después de un año.

Al igual que en el estudio dosis-respuesta anterior⁴⁰, el bupropión atenuó la ganancia de peso durante el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron el insomnio y el dolor de cabeza.

La eficacia del bupropión para disminuir el SAN en el proceso de abstinencia tabáquica, también se puso de manifiesto en los trabajos de Hurt⁴³ y Jorenby⁴⁵. Así la intensidad de los síntomas del SAN fue significativamente menor en el grupo tratado con 300 mg/día de bupropión solo que en el grupo placebo, para muchos de los pacientes a la primera semana, y a las semanas 2.^a, 3.^a y 6.^a del tratamiento. Cuando el bupropión se administraba en combinación con los parches de nicotina, la significación en la disminución de los síntomas del SAN, frente al grupo placebo, aparecía a la 6.^a semana del tratamiento.

Shiffman et al⁴³, en un estudio efectuado con 91 fumadores sin problemas depresivos, demuestran también una disminución de los síntomas del SAN en el

grupo de pacientes a los que se les administraron 300 mg/día de bupropión, especialmente en lo que se refería a depresión, dificultad de concentración e irritabilidad.

Nielsen y Fiore⁴⁴, realizan un estudio de coste-beneficio de bupropión SR solo frente a parche de nicotina y frente a parche de nicotina más bupropión SR. Comparan los resultados obtenidos tras el primer año de tratamiento en un total de 893 fumadores y obtienen que el bupropión SR en dosis de 300 mg/día durante nueve semanas es más coste-efectivo que el resto de alternativas.

Los efectos adversos descritos para el bupropión de liberación inmediata como astenia, fiebre, vómitos, flatulencia, dispepsia, irritabilidad, agitación, sudores, ambliopía e incontinencia urinaria, no han sido descritos, hasta el momento, para la forma de liberación sostenida. Reacción del tipo enfermedad del suero, rhabdomiolisis, ataque isquémico transitorio, e incremento de la libido con orgasmo espontáneo, han sido raramente descritos con el bupropión SR con dosis de 150 a 300 mg/día⁴⁵.

El bupropión SR se administra a dosis de 150 mg dos veces al día. No debiendo superarse los 300 mg/día. El tratamiento debe iniciarse con 150 mg/día durante los tres primeros días mientras el paciente aun sigue fumando. Se debe fijar la fecha para dejar de fumar, en las primeras dos semanas de tratamiento, usualmente en la segunda. La duración recomendada del tratamiento es de 7 a 12 semanas en EE.UU. y Canadá y de 7 a 9 semanas en Europa. El tratamiento deberá finalizarse si tras 7 semanas no se evidencian progresos. Los pacientes pueden continuar fumando mientras toman bupropión. En aquellos pacientes que requieran seguir tomando bupropión, pueden continuar el tratamiento, hasta 6 meses (EE.UU.) o un año (Canadá)⁴⁵.

El bupropión puede administrarse con parches de nicotina, en estos casos se deberá monitorizar la presión arterial.

En los casos de enfermedad hepática o renal, las dosis administradas serán menores y se monitorizará especialmente la posible aparición de efectos adversos.

El bupropión está contraindicado en pacientes con trastornos convulsivos y en aquellos con bulimia o anorexia nerviosa.

Los efectos del bupropión sobre el feto en el embarazo no se conocen.

La lactancia materna deberá ser sustituida por artificial cuando la madre esté en tratamiento con bupropión⁴⁵.

Nortriptilina

La nortriptilina, antidepresivo tricíclico, fue ensayada en los tratamientos de deshabituación tabáquica por su capacidad para inhibir la recaptación de la noradrenalina.

Hall et al⁴⁶, examinaron los efectos de la nortriptilina junto con terapia cognitiva sobre fumadores con historia de depresión mayor y sin ella. 199 fumadores de más de diez cigarrillos diarios, recibieron nortriptilina o placebo durante 12 semanas a una dosis inicial de 50 mg hasta 100 mg/día. La tasa de abstinencia al año fue significativamente mayor en el grupo tratado con nortriptilina (31%; $p < 0,05$) que en el grupo placebo (21%). Los efectos positivos de la nortriptilina fueron observados independientemente de que los fumadores, tuvieran o no antecedentes de depresión mayor. Los investigadores también observaron que los receptores de nortriptilina presentaban una disminución de los síntomas depresivos y fatiga, durante la primera semana de abstinencia, cuando se comparaban con los que recibieron placebo.

Prochazka et al⁴⁷, en un ensayo randomizado, controlado, doble ciego con placebo, llevado a cabo con 214 fumadores, con edades entre los 18 y 70 años, que consumían más de 10 cigarrillos al día, encontraron una reducción significativa de varios de los síntomas del SAN, como la ansiedad, tensión, irritabilidad, dificultad de concentración, agitación e impaciencia, a los ocho días de dejar de fumar, en el grupo con nortriptilina. La tasa de abstinencia a los seis meses fue del 14% frente al 3% en el grupo placebo, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,003$). La nortriptilina causó con frecuencia efectos adversos, incluyendo boca seca (64%) y disgeusia (20%).

Moclobemida

La moclobemida pertenece al grupo de los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). El potencial de los inhibidores de la MAO (IMAO) como fármacos que ayudasen a dejar de fumar fue sugerida por Fowler et al⁴⁸, quienes observaron que los niveles de MAO-B en el cerebro de fumadores activos eran un 40% más bajos que los niveles medidos en no fumadores o en exfumadores. Con posterioridad, otro estudio informó que entre los fumadores, aquellos con una depresión pasada no tenían disminuida la actividad de la MAO con respecto a los que no habían tenido depresión⁴⁹. Estos hallazgos sugieren que el fumar en sí mismo y no la depresión, está asociado con la reducción de la actividad MAO.

Para verificar la eficacia de la moclobemida, Berlin et al⁵⁰, realizaron un ensayo en 88 pacientes, cincuenta

de ellos presentaban una historia de depresión mayor. Los investigadores encontraron al final del tratamiento y a los seis meses de finalizar aquél, una tasa de abstinencia, informada por los propios pacientes, significativamente mayor en el grupo que recibió moclobemida (48%; $p < 0,05$) que en el grupo placebo (27%). Sin embargo, cuando la abstinencia fue verificada mediante la determinación de las concentraciones séricas de cotinina, las diferencias entre los dos grupos desaparecieron.

Doxepina

La doxepina, antidepresivo tricíclico, ha sido ensayada por Edwards et al⁵¹ en un estudio que incluía tan sólo 19 fumadores y en el que se observaron resultados alentadores para el grupo que recibió la doxepina, medidos en disminución del número de cigarrillos fumados, así como en tasa de abstinencia lograda. Sin embargo estos resultados no han sido confirmados por otros estudios.

Otros antidepresivos

La fluoxetina, antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), ha sido ensayado en un estudio multicéntrico, no encontrándose en un primer análisis de los resultados que aportase beneficios a los fumadores para ayudarles a abandonar el hábito tabáquico. Un análisis estratificado posterior encontró que la fluoxetina a dosis altas, 60 mg/día, presentaba efectos positivos en el grupo de fumadores que daban valores altos en la escala de depresión de Hamilton^{52,53}. La utilización de la fluoxetina, pues, podría tener interés en aquellos grupos de fumadores susceptibles de sufrir depresiones.

Ansiolíticos

El acto de fumar ha sido interpretado durante mucho tiempo como un «tratamiento antistress», así como un medio para reducir la ansiedad. Esto ha hecho que se investigase la eficacia potencial de los ansiolíticos para reducir el hábito de fumar.

En un ensayo llevado a cabo en China sobre 300 fumadores con diazepam, éste no se mostró superior al placebo³⁴.

Glasman et al²⁹ compararon alprazolam, ansiolítico benzodiazepínico, con clonidina, obteniendo con ambos fármacos una reducción de los síntomas del SAN.

Por otra parte, las benzodiazepinas debido al potencial que presentan de provocar dependencia no estarían específicamente indicadas en los tratamientos de deshabituación tabáquica.

Buspirona

La buspirona, agonista parcial de los receptores 1A de la serotonina es un ansiolítico no benzodiazepínico que carece de acciones hipnóticas, anticonvulsivantes y miorrelajantes.

La buspirona no interactúa con el alcohol ni otros depresores del SNC.

Estudios no controlados pusieron de relieve la capacidad de la buspirona para disminuir el SAN y el deseo de fumar. Sin embargo, estudios controlados realizados con posterioridad presentan resultados distintos y hasta contradictorios. En un grupo de cinco trabajos controlados, doble ciego con placebo, realizados con voluntarios sanos, tres de estos trabajos habían reportado a corto plazo resultados favorables a la buspirona. La duración del tratamiento oscilaba entre las 4 y las doce semanas, iniciándose el mismo entre las 2 y las 4 semanas antes de dejar de fumar. Las dosis iban de 15 mg/día a 45 mg/día. Dos de los estudios se acompañaron de técnicas de modificación de la conducta. Se utilizó una escala para medir el nivel de ansiedad de los participantes, y en dos de los estudios se realizó un análisis de los resultados tomando como referencia el nivel de ansiedad.

En uno de estos trabajos randomizado frente a placebo, llevado a cabo por Cinciripini et al⁵⁴, sobre 101 voluntarios fumadores, no se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de abstinencia entre los pacientes tratados con buspirona y el grupo placebo, ni a corto plazo (90% frente a 84%) ni tras un año de haber finalizado el tratamiento (27% frente a 20%). No obstante cuando se estratifica la muestra en dos grupos, según el nivel de ansiedad de los participantes, alto o bajo, se obtiene que en el grupo de fumadores con mayor nivel de ansiedad mantienen en mayor proporción la abstinencia los que tomaban la buspirona que los del grupo placebo (88% frente a 61%, $p < 0,05$), un mes después de haber tomado la medicación. Sin embargo estas diferencias desaparecen en los controles realizados a los tres meses y al año. Los investigadores concluyen que la buspirona mejora la tasa de abstinencia a corto plazo sólo en aquellos fumadores con niveles altos de ansiedad y sólo mientras mantienen el tratamiento.

Posteriormente Schneider et al⁵⁵, en un estudio randomizado sobre cien fumadores, estratificaron también los resultados obtenidos en base también a dos niveles de ansiedad. Cuando realizaron el análisis de supervivencia a un año, no encontraron diferencias en la muestra total, entre el grupo con buspirona y el grupo control, y a diferencia de Cinciripini et al, tampoco encontraron diferencias en el estrato

compuesto por los pacientes de mayor ansiedad que tomaban buspirona o placebo. Sin embargo los niveles de ansiedad de los participantes en este estudio fueron más bajos que los del grupo de Cinciripini et al, así como también fue más bajo el punto de corte en la escala a partir del cual se consideraba ansiedad alta o baja. Por lo que podríamos estar comparando dos poblaciones con niveles de ansiedad no equiparables.

Aunque hasta el momento no existen pruebas suficientes que apoyen la utilización de la buspirona en los tratamientos para abandonar el tabaco, podría ser de interés su utilización en aquellos pacientes con un alto nivel de ansiedad, teniendo en cuenta además su buena tolerancia y escasez de efectos secundarios.

Hughes et al⁵⁶, han realizado una revisión de ensayos publicados que estudiaban los efectos de varios medicamentos con efectos ansiolíticos y tranquilizantes, con el fin de objetivar su efectividad a largo plazo en los tratamientos de deshabituación tabáquica. Para ello incluyeron los siguientes medicamentos: bupropión, buspirona, diazepam, doxepina, fluoxetina, imipramina, meprobamato, moclobemida, nortriptilina, triptófano, ondansetrón, venlafaxina y los betabloqueantes metoprolol, oxprenolol y propranolol. Revisaron los estudios registrados por el Grupo Cochran de Adicción al tabaco que incluye trabajos indexados en Medline, Embase, SciSearch y PsycLit y resúmenes de Congresos. Seleccionaron aquellos estudios randomizados, frente a placebo o a una alternativa terapéutica control para dejar de fumar, en los que se realizaba un seguimiento de al menos seis meses de duración.

Encontraron un ensayo de diazepam, meprobamato, metoprolol y oxprenolol, y dos de buspirona. Ninguno de los cuales pudo probar la efectividad de estos fármacos.

Revisaron un ensayo de fluoxetina y moclobemida, dos de nortriptilina y cuatro de bupropión. La nortriptilina y el bupropión aumentaron las tasas de abstinencia tabáquica y los otros antidepresivos podrían también ser efectivos.

En un ensayo encontraron que la combinación de bupropión y parche de nicotina era más eficaz que el parche solo.

Los autores concluyen que hay pocas pruebas de que los ansiolíticos ayuden a dejar de fumar, mientras que los antidepresivos nortriptilina y bupropión son eficaces para este fin. No está claro si estos efectos positivos son específicos de estos fármacos a modo individual o existe un efecto de grupo.

Antagonistas opiáceos

Naltrexona

El hecho de que los opiáceos endógenos estuvieran implicados en las propiedades de refuerzo de la nicotina, promovió las investigaciones para ensayar la eficacia de los antagonistas naloxona y naltrexona en los programas para dejar de fumar. La naltrexona, además, ha demostrado su eficacia en los tratamientos de la dependencia alcohólica.

Entre los años 1989 y 1995 encontramos varios estudios para intentar demostrar su utilidad sobre el hábito de fumar, con resultados contradictorios^{57,58}.

En 1997 Houtsmuller et al⁵⁹ publicó un estudio controlado, doble ciego con tan sólo 14 fumadores, en el que encontraron que la naltrexona redujo el *craving*, la urgencia de fumar, la agitación y el aumento de apetito, pero no ejerció un efecto apreciable sobre el hábito de fumar.

Covey et al⁶⁰, en un estudio controlado con placebo, examinaron el efecto de 50-100 mg/día de naltrexona en 80 fumadores y encontraron al final del tratamiento una tasa de abstinencias entre el grupo con naltrexona del 46% y del 26% en el grupo placebo (OR = 2,5; $p < 0,10$). El análisis estratificado de los datos reveló que la naltrexona mejoró la abstinencia al final del tratamiento entre mujeres fumadoras que sufrieron en el pasado depresión mayor, un subgrupo que había sido identificado en otros estudios con un alto riesgo de fallos en el tratamiento de deshabituación. Además el beneficio de la naltrexona se mantuvo a los seis meses (OR = 2,4; $p < 0,05$). Por otra parte el número de abandonos del tratamiento, debidos a efectos secundarios, fue significativamente más alto en el grupo de la naltrexona que en el grupo placebo, y entre los que continuaron el tratamiento, la dificultad de concentración y sequedad de boca fueron los efectos adversos más descritos.

Otro estudio randomizado llevado a cabo por Wong et al⁶¹ se planteó como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de la naltrexona en cien fumadores distribuidos en cuatro grupos según el tratamiento administrado: sólo placebo, sólo naltrexona, placebo con parche de nicotina y naltrexona con parche de nicotina. La dosis de la naltrexona fue de 50 mg tomada una vez al día y la dosis del parche de nicotina fue de 21 mg/24 h durante las 8 primeras semanas y de 14 mg/24 h durante las 4 semanas restantes. Al final del tratamiento no se observó ningún efecto de la naltrexona sobre la abstinencia tabáquica, así, las tasas de abstinencia fueron del 22% y 19% para los grupos con naltrexona sola y el placebo solo, respectivamente, y del 48% y

46% para el placebo con parches de nicotina y naltrexona con parches de nicotina. Tampoco se observó que la naltrexona tuviese ningún efecto sobre los cigarrillos fumados diariamente ni sobre el *craving*.

Agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos

Agonistas

Tomando como base los principios del tratamiento de la dependencia a opiáceos, se formuló la hipótesis de que los tratamientos con fármacos agonistas o antagonistas de la nicotina podrían servir de ayuda en el tratamiento del tabaquismo.

La administración de fármacos capaces de bloquear los efectos de refuerzo positivo producidos por la nicotina del tabaco, podría, según esa hipótesis, favorecer el abandono del tabaco.

Lobelina

La lobelina, alcaloide natural de la planta *Lobelia inflata*, capaz de estimular los receptores nicotínicos ganglionares, actúa como agonista parcial de la nicotina, uniéndose débil y competitivamente a los receptores nicotínicos.

En la década de los 60 se usó en forma de comprimidos, chicles e inyecciones.

Varios estudios randomizados niegan la eficacia de la lobelina en el tratamiento del tabaquismo y sugieren que no es más eficaz que el placebo^{11,62,63}. A pesar de ello todavía se utiliza en algunos países como tratamiento para dejar de fumar, utilizándose a dosis de 2 a 4 mg/8 h. Las reacciones adversas más usuales, aunque poco frecuentes, son náuseas, vómitos, tos, temblor, cefalea y mareos.

Stead y Hughes⁶⁴ realizaron una revisión de los trabajos publicados que cumplieren con los requisitos exigidos por el sistema de selección y análisis establecidos por la Colaboración Cochrane, que estudiaran los efectos de la lobelina a los seis meses como mínimo. Estos autores no encontraron ningún estudio que cumpliera con los requisitos de inclusión exigidos, por lo que concluyen que no existen pruebas que demuestren la eficacia a largo plazo de la lobelina para dejar de fumar.

Antagonistas

Mecamylamina

La mecamylamina actúa bloqueando los efectos periféricos y a nivel del SNC de la nicotina.

El potencial terapéutico de la mecamylamina para dejar de fumar se evidenció en un estudio abierto con 14 fumadores, en los que se observó que aquella a una dosis media de 26,7 mg/día, disminuía sustancialmente el SAN, dejando de fumar completamente dentro de los 21 días del período del estudio, el 30% de los participantes. Sin embargo, los efectos adversos incluyendo constipación y retención urinaria, fueron la causa de un alto grado de abandonos, el 36%⁶⁸. Los investigadores con el objetivo de disminuir la aparición de efectos secundarios sin por ello mermar la eficacia, diseñaron un estudio comparando dos pautas con mecamylamina, una a altas dosis durante tres semanas y otra con bajas dosis durante seis semanas. Aunque las diferencias no fueron significativas, en la pauta de mayor dosis se registró un mayor porcentaje de abstinencias (33% vs 22%)⁶⁶.

Una vez comprobado que la mecamylamina era bien tolerada a dosis de 2,5 a 10 mg/día, el grupo de Rose evaluó sus efectos cuando se administraba a estas dosis junto con parches de nicotina⁶⁷. Estos investigadores pensaron que la ocupación específica de los receptores nicotínicos, por la nicotina liberada del parche, conjuntamente con el bloqueo producido por la mecamylamina, podría atenuar los efectos gratificantes del acto de fumar, suprimir el SAN y de este modo facilitar la abstinencia. Fueron reclutados cuarenta y ocho fumadores de más de 20 cigarrillos/día durante los dos últimos años, con una edad comprendida entre 20 y 40 años. Todos recibieron el parche de nicotina, empezado con una dosis de 21 mg. La mitad recibieron mecamylamina y la otra mitad placebo. La tasa de abstinencia continuada a las siete semanas del cese de fumar fue significativamente más alta en el grupo de la mecamylamina que en el placebo (50% vs 16,7%; $p < 0,015$). El beneficio de la mecamylamina se mantuvo a los seis (37,5% vs 12,5%; $p < 0,05$) y doce meses (37,5% vs 4,2%; $p < 0,004$) del tratamiento indicado.

En este estudio también se observó que la mecamylamina atenuó el humor negativo, el *craving* por los cigarrillos y el incremento del apetito aun antes de empezar de dejar de fumar. Además, sólo tres participantes abandonaron el estudio y las reacciones adversas fueron mínimas.

Rose et al⁶⁸ en otro estudio publicado en 1998, en pacientes tratados con mecamylamina sola durante cuatro semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar, y con parches de nicotina (21 mg/día) más comprimidos de mecamylamina (2,5 mg dos veces al día) durante seis semanas más, después de la fecha del cese tabáquico, obtienen abstinencias de hasta un 47,5%.

Aunque teóricamente podría existir el riesgo de que la mecamylamina al bloquear los efectos de la nicoti-

na, precipitase la aparición del SAN, Rose^{68,69} postula que dosis bajas del fármaco combinadas con preparados liberadores de nicotina mostrarían un efecto sinérgico en el tratamiento del tabaquismo. Nicotina y mecamlamina ocuparían el receptor, atenuando por un lado el deseo de fumar y por otro el SAN.

En la actualidad la investigación sigue incidiendo en los efectos y beneficios de la mecamlamina cuando se administra conjuntamente con parches de nicotina. Beneficios que deberán ser confirmados en estudios mucho más amplios, antes de que la utilización de la mecamlamina pueda ser recomendada en la clínica.

En un estudio diseñado con el fin de resolver el problema del estreñimiento producido por la mecamlamina, se combinó con ésta el anticolinesterásico periférico neostigmina, obteniéndose resultados preliminares que indican que la neostigmina atenúa eficazmente el estreñimiento producido por la mecamlamina⁵.

La tolerancia y la eficacia de la mecamlamina en fumadores mayores de 40 años también deberán ser determinadas.

Farmacoterapia aversiva

Está basada en la administración de sustancias que provoquen sensaciones desagradables cuando se combina su uso con el consumo de tabaco.

Acetato de plata

Actúa al ponerse en contacto con el humo del cigarrillo, produciendo unas sales argénticas muy desagradables para la mayoría de los fumadores.

Se ha utilizado en forma de pulverizadores, chicles y comprimidos, siendo los más empleados los chicles administrados a demanda, provocando efectos irritativos en la mucosa oral y una sensación de gran sequedad de boca, lo que provocaría una sensación de rechazo hacia los cigarrillos.

En un estudio randomizado, no ciego que incluyó 496 fumadores, distribuidos en tres grupos, a los que se les administró: chicle de acetato de plata, chicle de nicotina o placebo, se obtuvo a las doce semanas de tratamiento, unas tasas de abstinencia del 50%, 59% y 45%, respectivamente. A las 26 y 52 semanas no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos⁷⁰.

Los mismos autores⁷¹, en otra publicación sobre el estudio anterior, informan que el acetato de plata fue más eficaz en los fumadores de bajo consumo de cigarrillos, mientras que entre los de alto consumo fue más eficaz el chicle de nicotina.

Lancaster y Stead⁷² han revisado la eficacia del acetato de plata, utilizando los estudios registrados por el

Grupo Cochran de Adicción al Tabaco. Seleccionaron aquellos que presentaban resultados de abstinencia con un mínimo de seis meses de iniciado el tratamiento. Los autores concluyen que existe una pequeña evidencia a favor de un efecto específico del acetato de plata en la abstinencia tabáquica. Sin embargo, el límite superior del intervalo de confianza del efecto positivo equivale a un incremento absoluto de la tasa de abstinencia tabáquica del 4%. La ausencia de efecto del acetato de plata puede reflejar la pobre cumplimiento de un tratamiento cuyo fundamento consiste en crear un estímulo desagradable.

Otros tratamientos no nicotínicos

Glucosa oral

Esta intervención se basa sobre la premisa de que la urgencia de fumar surge en parte de un no bien conocido deseo fisiológico de carbohidratos⁷³. West et al⁷⁴ informaron que, comparados con placebo, los comprimidos de glucosa podrían disminuir el deseo urgente de fumar. Estos hallazgos fueron confirmados en un ensayo doble ciego, de cuatro semanas de duración con 308 fumadores, llevado a cabo para ensayar los efectos de 3 g de glucosa oral en combinación con parches de nicotina, sobre la abstinencia tabáquica⁷⁵. Las tasas de abstinencia observada al final del tratamiento en los cuatro grupos en que se distribuyó la muestra fueron las siguientes: glucosa + parches de nicotina 38%, glucosa + parches placebo 35%, comprimidos placebo + parches de nicotina 29% y comprimidos placebo + parches placebo 21%. Los autores encontraron que los comprimidos de glucosa, tanto solos como en combinación con parches de nicotina de 15 mg, producían significativamente ($p < 0,01$) mayores tasas de abstinencia que los comprimidos de placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron glucosa o placebo en la palatabilidad de los comprimidos ni en la media de peso ganado durante el período del tratamiento.

Estimulantes sensoriales

Sustancias como el ácido cítrico, el ácido ascórbico o el extracto de pimienta negra, producen cuando son administradas por vía oral una estimulación de las vías aéreas que podría suplir a la producida por el humo del tabaco. Su utilidad en los programas para dejar de fumar ha sido demostrada en estudios piloto pero no se ha demostrado su eficacia a largo plazo⁷⁶.

Por último, un nuevo frente de actuación contra el tabaquismo, se centra en el desarrollo de fármacos que

actúen a nivel del metabolismo de la nicotina. Así, ciertos fármacos, como la tranilcipromina y el metoxaleno, que facilitan la acción de la enzima CYP2A6, están siendo investigados⁵.

Conclusiones y recomendaciones

La complejidad de la adicción a la nicotina, a menudo acompañada de depresión o ansiedad, justifica la necesidad de adaptar las estrategias farmacológicas a los perfiles sintomáticos de cada paciente de forma individual. El consejo médico, aunque necesario, sin otro apoyo apenas consigue un pequeño efecto positivo sobre la tasa de abstinencia.

Los TSN son efectivos en muchos fumadores, sobre todo en aquellos con una alta dependencia a la nicotina, aunque existe una gran dificultad en mantener a largo plazo las altas tasas de abstinencia lograda, por lo que la combinación de uno o más de estos fármacos con TSN puede mejorar los resultados.

En la actualidad está suficientemente probada la eficacia del bupropión como tratamiento para dejar de fumar, con ventajas adicionales como son la disminución del SAN, un menor incremento de peso, escasos efectos adversos, etc.

Otras alternativas farmacoterapéuticas para las cuales se han informado hallazgos positivos, incluyen antidepresivos (nortriptilina, doxepina, moclobemida), ansiolíticos (buspirona), clonidina, un antagonista opiáceo (naltrexona), un antagonista nicotínico (mecamylamina) y la glucosa oral. Los datos disponibles sobre la buspirona, clonidina, y naltrexona sugieren que pueden ser de utilidad en determinados subgrupos de fumadores.

Aunque las tasas de abstinencia a corto plazo en los ensayos clínicos con las TFNN se mueven en un intervalo del 40 al 60%, estos resultados disminuyen una vez que ha terminado el tratamiento. Esta reducción de los efectos con el tiempo, destaca la importancia de la prevención de las recaídas y sugiere la posibilidad de mantener la terapia farmacológica a largo plazo, para lo que son necesarios estudios al respecto.

El Servicio de Salud Pública de los EE.UU. en el informe «Treating Tobacco Use and Dependence: A clinical Practice Guidelines»⁷⁷, recientemente publicado, realiza una serie de recomendaciones para fomentar el tratamiento de la dependencia al tabaco, entre las cabe destacar:

Todos los fumadores que intentan dejar el hábito deben recibir un tratamiento farmacológico, a excepción de aquellos que consumen menos de 10 cigarrillos día, los fumadores adolescentes y las mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Los tratamientos de la dependencia tabáquica son clínicamente efectivos y costo efectivos en relación con otras intervenciones médicas y de prevención de enfermedades.

La dependencia al tabaco es una situación crónica que a menudo requiere de repetidas intervenciones. Sin embargo, existen tratamientos efectivos que pueden producir largos períodos de abstinencia, e incluso una abstinencia permanente.

Como tratamiento de primera línea se incluyen todas las formas disponibles de nicotina y el bupropión SR. Cuando se trate de fumadores con un consumo entre 10 y 15 cigarrillos día, se deberá considerar la reducción de las dosis de los TSN. Como tratamiento de segunda línea, recomienda la clonidina y la nortriptilina.

En los fumadores con historia de enfermedad cardiovascular los parches de nicotina son seguros y se ha demostrado que no producen efectos adversos cardiovasculares. Sin embargo, la seguridad de estos productos no ha sido establecida en el período inmediato del postinfarto de miocardio o en pacientes con angina inestable o severa.

En fumadores que refieren síntomas de abstinencia persistentes durante el curso del tratamiento o que piden tratamientos prolongados, éstos pueden utilizarse a largo plazo, seis o más meses. Una minoría de individuos que abandona el tabaco con éxito, usa *ad libitum* los tratamientos sustitutivos con nicotina (chicles, nebulizadores nasales o inhaladores) durante períodos prolongados. El uso durante largos períodos de tiempo de estos medicamentos no presenta riesgos conocidos para la salud. Además, la FDA ha aprobado el uso del bupropión SR durante períodos de tiempo prolongado, manteniendo la indicación.

Por último y dado que se dispone de tratamientos efectivos para dejar de fumar, a todos los pacientes fumadores se les debería ofrecer al menos uno de los siguientes tratamientos: a) Pacientes con buena disposición para tratar de abandonar el uso del tabaco, debería proporcionársele tratamientos identificados como efectivos; b) Pacientes reacios a tratar de abandonar el uso del tabaco, debería proporcionársele una breve intervención encaminada a aumentar su motivación para dejar de fumar. A todos los pacientes fumadores se les debería ofrecer al menos un corto tratamiento.

Agradecimientos

El presente trabajo es fruto de una investigación financiada por la Dirección General de Drogodependencias de la Consellería de Bienestar Social de la Generalitat Valenciana.

Bibliografía

1. Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ. Pharmacotherapy of smoking cessation. *Arch Fam Med* 2000;9(3):270-81.
2. Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA. Historia clínica del tabaquismo. *Prevención del tabaquismo* 2000;2(1):35-44.
3. Encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas 1997. Observatorio Español sobre Drogas. Informe n.º 1.
4. Encuesta sobre Drogas en la población escolar. Observatorio Español sobre Drogas. Informe n.º 3.
5. New advances in smoking cessation therapy. *Inpharma* 1999;1183:11-2.
6. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999;18(1):7-13.
7. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000;117 (4 Suppl 1):169S-175S.
8. Silagy C. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000165.
9. Hausteine KO. Pharmacotherapy of nicotine dependence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(6):273-90.
10. Dorsey JL. Control of the tobacco habit. *Ann Intern Med* 1936;10:628-31.
11. Davison GC, Rosen RC. Lobeline and reduction of cigarette smoking. *Psychol Rep* 1972;31:443-56.
12. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. Nicotine addiction: a report of the Surgeon General. 1988. DHHS Publication N.º (CDC) 88-8406.
13. Hasenfratz M and Batting K. Nicotine absorption and the subjective and physiologic effects of nicotine toothpicks. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:456-61.
14. Anónimo. Utilización de la nicotina para dejar de fumar. *The Medical Letter* 1995;XVII(5):18-20.
15. Austen L, Buyck M, French SJ, Stables S, Trotman PJ. Nicotine chewing gum: a review of the evidence. *NZ Med J* 1987;100:113-5.
16. Nunn-Thompson CL and Simon PA. Pharmacotherapy for smoking cessation. *Clin Pharm* 1989;8:710-20.
17. Fee WM and Stewart MJ. A controlled trial of nicotine chewing gum in a smoking withdrawal clinic. *Practitioner* 1982;226:148-9.
18. Jarvis MJ, Raw M, Russell MA, Feyerabend C. Randomized controlled trial of nicotine chewing gum. *Br Med J* 1982;285:537.
19. Raw M, Jarvis MJ, Feyerabend C, Russell MA. Comparison of nicotine chewing-gum and psychological treatments for dependent smokers. *Br Med J* 1980;280:481-2.
20. Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir Med* 1991;85:155-7.
21. Chavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997;26:25-8.
22. Jiménez Ruiz CA, Flórez Martín S, Ramos Pineda A, Lorza JJ, Hernández-Mezquita MA, Solano Reina S, et al. Nasal nicotine spray in smoking cessation, Results of a multicenter study. *Arch Bronconeumol* 1999;35(11):535-8.
23. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28(2):113-8.
24. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000146.
25. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, et al. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation: A meta-analysis. *JAMA* 1995;263:2760-5.
26. Ornish SA, Zisook S, McAdams LA. Effects of transdermal clonidine treatment on symptoms associated with smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 1988;148:2027-31.
27. Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1982;226:864-6.
28. West R, Schneider N. Craving for cigarettes. *Br J Addict* 1987;82:407-15.
29. Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP, Rosenfeld B. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1984; 226:864-6.
30. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988;259:2863-6.
31. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991; 86:991-8.
32. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss JL, et al. Smoking cessation, clonidine, and the vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:670-9.
33. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:197-207.
34. Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000;59(1):17-31.
35. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000058.
36. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990;31:350-4.
37. Leshner AI. Understanding drug addiction: implications for treatment. *Hosp Prac* 1996;31:47-59.
38. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropión: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psych* 1995;56:395-401.
39. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropión, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(1):88-92.
40. Hurt RD, Sachs DL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropión and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
41. Clemente ML, Pérez-Trullén A, Carreras JM. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. *FMC* 1998;5:329-36.

42. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropión, nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
43. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, et al. The effect of bupropión on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 2000;148(1):33-40.
44. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropión, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med* 2000;30(3):209-16.
45. Holm KJ, Spencer CM. Bupropión. A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59(4):1007-24.
46. Hall SM, Reus VI, Muñoz F, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy for the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:683-90.
47. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998;158:2035-9.
48. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Shea C, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;376:733-6.
49. Berlin I, Spreux-Varoquaux O, Said S, Launay JM. Effects of past history of major depression on smoking characteristics, monoamine oxidase-A and -B activities and withdrawal symptoms in dependent smokers. *Drug Alcohol Depend* 1997;45:31-7.
50. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Olivares R, Launay JM, Puech AJ. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Trial Ther* 1995;58:444-52.
51. Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepine as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989;146:373-6.
52. Mizes JS, Sloan DM, Segraves K. Fluoxetine and weight gain in smoking cessation: Examination of actual weight gain and fear of weight gain (poster). Presented at the New Clinical Drug Evaluation Unit Program, 36th Annual Meeting: 1996 May 28-31; Boca Raton (FL).
53. Niaura R, Goldstein MG, Depue J. Fluoxetine, symptoms of depression, and smoking cessation (abstract): Proceedings of the 16th Annual Scientific Sessions, Society of Behavioral Medicine. *Annals Behav Medicine* 1995;17:61.
54. Cinciripini PM, Laptizky L, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ, van Vunakis H. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:182-91.
55. Schneider NG, Olmstead RE, Steinberg C, Sloan K, Daims RM, Brown HV. Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:568-75.
56. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000031.
57. Gorelick D, Rose J, Jarvick ME. Effect of naltrexone on cigarette smoking. *J Substance Abuse* 1989;1:143-59.
58. Sutherland G, Stapleton JA, Russel MH, Feyerabend C. Naltrexone, smoking behavior, and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 1995;120:418-25.
59. Houtsmuller EJ, Clemmey PA, Sigler LA. Effects of naltrexone on smoking and abstinence: problems of drug dependence 1996 (abstract). *Problems of drugs dependence: Proceedings of the 58th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence Inc. NIDA Res Monogr* 1997;174:68.
60. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Naltrexone's effects on short-term and long-term smoking cessation. *Addictive Dis* 1999;18:31-40.
61. Wong GY, Wolter TD, Croghan GA, Offord KP, Hurt RD. A randomized trial of naltrexones for smoking cessation. *Addiction* 1999;94:1227-37.
62. Grabowski J, Hall SM, eds. *Pharmacological adjuncts in smoking cessation*. Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse 1985; Monograph 53:1-13.
63. Health and Public Policy Committee. American college of physicians. Methods for stopping cigarette smoking. *Ann Intern Med* 1986; 105: 281-91.
64. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000124.
65. Tennant FS, Tarver AL, Rawson RA. Clinical evaluation of mecamlamine for withdrawal from nicotine dependence. *NIDA Res Monogr* 1983;49:239-46.
66. Tennant Jr FS, Tarver AL. Withdrawal from nicotine dependence using mecamlamine: comparison of three-week and six-week dosage schedules. *NIDA Research Monogr* 1985;55:291-7.
67. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Levin ED, Stein RM, Ripka GV. Mecamlamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Trials Ther* 1994;56:86-9.
68. Rose JE, Behm FM, Westman EC. Nicotine-mecamlamine treatment for smoking cessation: the role of precessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6:331-43.
69. Rose JE, Levin ED. Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;1:219-26.
70. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl R. Effect of nicotine, silver acetate, and ordinary chewing gum in combination with group counseling on smoking cessation. *Thorax* 1990;45:831-4.
71. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl R. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. Influence of smoking history. *Psychopharmacology* 1991;104:470-4.
72. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000191.
73. Krantz DS, Grunberg NE, Baum A. Health psychology. *Annu Rev Psychol* 1985;36:349-83.
74. West R, Hajek P, Burrows S. Effect of glucose tablets on craving for cigarettes. *Psychopharmacology* 1990;101:555-9.
75. West R, Willis N. Double-blind placebo controlled trial of dextrose tablets and nicotine patch in smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:201-4.
76. Ferry, L.H. Non-nicotine Pharmacotherapy for smoking cessation. *Primary Care* 1999;26:653-69.
77. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;283(24):3244-54.