

# Terapia farmacológica para el abandono del tabaquismo

NELCI ASTRID BECERRA, MARTÍN CAÑÓN, JOSÉ MANUEL VIVAS<sup>1</sup>

## Resumen

El tabaquismo es una enfermedad crónica causada por la dependencia física y psicológica a la nicotina y es la principal causa de mortalidad prevenible. La disponibilidad de productos derivados del tabaco y su aceptación social produce un elevado consumo en la población general.

El problema del tabaquismo resulta paradójico: presenta alta prevalencia, altas tasas de mortalidad y altos costos para el sistema de salud; sin embargo, a pesar de disponer de múltiples opciones de tratamiento costo-efectivos, el equipo de salud está escasamente capacitado y motivado para la intervención, y no se cuenta con centros especializados ni con cobertura para los tratamientos de suspensión o abandono.

El tratamiento farmacológico para el cese del tabaquismo siempre debe ser parte de una estrategia organizada, interdisciplinaria y multifactorial, cuya prescripción debe hacerse en el momento evolutivo adecuado de cada paciente, según el estado de dependencia en que se encuentre.

En el presente artículo se presenta una revisión de la terapia farmacológica para abandonar la adicción al tabaco.

**Palabras clave:** tabaquismo, abandono, tabaco, farmacoterapia.

## Title

Pharmacological treatment for smoking cessation

## Abstract

Smoking is a chronic disease due to physical and psychological nicotine dependence and remains as the leading cause of preventable mortality. Availability of tobacco products and social approval has a great impact on consumption in the general population.

---

<sup>1</sup> Médicos familiares, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Smoking is a paradoxical problem. Although multiple cost-effective therapies are available, health practitioners are barely trained or motivated to treat these patients. Appropriate specialized centers and health coverage for its management are also lacking.

Pharmacological therapy must be a part of an organized, interdisciplinary and multifactorial strategy, prescribed in an adequate stage of change. This article is a review of the pharmacological treatment for smoking cessation.

**Key words:** smoking, tobacco, cessation, pharmacotherapy.

## Introducción

El tabaquismo es una enfermedad crónica causada por la dependencia física y psicológica a la nicotina y es considerada la primera causa de muerte prevenible. En la actualidad, más de mil millones de personas fuman tabaco en todo el mundo, de las cuales, aproximadamente, la cuarta parte son adultos, y su consumo causa la muerte a más de cinco millones cada año; así que, de mantenerse las tendencias actuales, se predice que la carga de la mortalidad casi que se duplicará para el 2030 si no se establecen medidas que permitan contrarrestarla[1].

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para seis de las ocho principales causas de defunción en el mundo[2]. El fumar tabaco produce cáncer de pulmón, laringe, riñón, vejiga, estómago, colon, cavidad oral y esófago, así como leucemia, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva cró-

nica, cardiopatía isquémica, infarto, aborto y parto prematuro, defectos de nacimiento e infertilidad, entre otras enfermedades, lo cual representa una causa de sufrimiento prevenible y pérdida de muchos años de vida productiva en las personas. El consumo de tabaco produce también perjuicios económicos para las familias y los países debido a los salarios que dejan de percibirse, la reducción de la productividad y el aumento en los costos de la asistencia sanitaria[2].

En los últimos años se ha observado un aumento en el consumo de tabaco en los países en desarrollo, debido al crecimiento constante de la población y a las campañas de comercialización agresiva de la industria tabacalera[3]. Infortunadamente, la situación en nuestro país no es diferente: Colombia es la cuarta nación americana con mayor consumo de cigarrillos por persona y, en nuestro medio, las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco son unas de las principales causas de muerte prevenible y ausentismo laboral[4].

En 1999, la encuesta ENFREC II[5] reportó una prevalencia de tabaquismo en Colombia de 18,9% en hombres y mujeres entre 18 y 69 años. Existen pocos estudios de prevalencia en Bogotá, uno de ellos realizado por la Secretaría Distrital de Salud y la Fundación para la Educación Superior en 2003 en la locali-

dad de Santa Fe, que muestra una prevalencia de 26,96% en el grupo etario de 15 a 29 años.

Las encuestas sobre perfiles de riesgo realizadas desde el Consultorio Médico Universitario de la Pontificia Universidad Javeriana, sede Bogotá, durante el período 2007 a 2008, con un total de 1.374 personas, reportan una prevalencia de fumadores en el último año de 23% en mujeres entre 16 y 45 años, y de 33% en hombres entre 16 y 35 años; y de 13% en mujeres mayores de 45 años y un 17% en hombres mayores de 35 años[6].

Infortunada y erróneamente, muchas personas aún consideran que el consumo de tabaco es una opción exclusivamente personal, percepción equivocada argumentada en que la mayoría de los fumadores desea abandonar su hábito cuando adquiere plena conciencia de los efectos del tabaco en la salud, aunque les resulte difícil dejarlo debido a que la nicotina es muy adictiva. Se ha demostrado que varias estrategias reducen el consumo de tabaco; sin embargo, más de 50 años después de que los peligros del tabaco para la salud quedaran demostrados científicamente, y más de 20 años después de que la evidencia confirmara los riesgos que entraña el humo de segunda mano, son muy pocos los países que han aplicado estrategias eficaces y reconocidas para controlar la epidemia de tabaquismo[7]. Tan

solo un 5% de la población mundial dispone de servicios completos para el tratamiento de la dependencia del tabaco.

A los fumadores les resulta difícil abandonar su hábito sin ayuda y la mayoría debe recurrir a ella para superar su dependencia[8]. Entre 90 y 95% de los fumadores cotidianos que intentan dejarlo sin ayuda recae en el hábito[9]. La suspensión del tabaco disminuye los riesgos asociados con su exposición a corto, mediano y largo plazo, mientras la persona se mantenga abstinentes[10]. Las estadísticas muestran que más de 60% de los fumadores desean dejar el hábito; de ellos, 40% tratan de dejar de fumar cada año. Sin embargo, para que su meta se alcance, muchos requerirán de tratamiento especializado[9].

Es preocupante la falta de conciencia que existe en el personal de salud sobre la problemática del tabaquismo, tal como muestra un estudio dirigido al personal médico de Argentina, donde los médicos reconocen la falta de entrenamiento y de preparación para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar[11]; tan solo la mitad de los médicos encuestados cree que el consejo antitabáquico es una herramienta útil para ayudar a los fumadores a abandonar el consumo, un tercio de los médicos ha recibido entrenamiento sobre cómo brindar este tipo de consejería y 92% de ellos manifiesta

la necesidad de mejorar su capacitación en tabaquismo. Solamente 6,5% de los médicos encuestados reconoció utilizar el remplazo nicotínico en el tratamiento de la suspensión o abandono.

El tabaquismo es una enfermedad crónica pero tratable. En la actualidad, existen diferentes tipos de intervenciones terapéuticas que han demostrado ser efectivas para los fumadores que quieren dejarlo[12]. Las intervenciones utilizadas para la suspensión o abandono del tabaco tienen un impacto mayor en la salud y son mucho más costo-efectivas que la mayoría de las actividades realizadas en el marco de los sistemas de atención de salud[13].

El objetivo de este artículo es presentar la información disponible sobre la terapia farmacológica empleada en la suspensión del tabaquismo.

## Metodología

La revisión de la literatura se orientó hacia la búsqueda de publicaciones científicas en PubMed, con los términos MeSH: *tobacco, cessation, pharmacotherapy*, limitando la búsqueda a artículos del tipo de revisiones, metanálisis y guías de práctica clínica publicados en los últimos cinco años, en idiomas inglés y español, con libre acceso; en total, se encontraron 166 artículos publicados, de los cuales, se escogieron los más relevantes para los

autores y que fueron la base para realizar esta revisión de tema.

## Farmacoterapia para el abandono del tabaquismo

La intervención farmacológica constituye una herramienta terapéutica efectiva que duplica la posibilidad de éxito de un intento de abandono, por medio del control de los síntomas de abstinencia, independientemente de la intensidad de la intervención psicosocial[14-17], y se ha demostrado que es mucho más efectiva que el placebo en la promoción de suspensión del tabaquismo en un término de 6 a 12 meses[18].

El tratamiento farmacológico siempre debe ser parte de una estrategia organizada para dejar de fumar y no una intervención aislada[19], dado que la evidencia que sustenta su uso como único recurso es limitada y controvertida. Numerosas guías internacionales recomiendan su utilización como parte integral de un enfoque multidisciplinario para el abandono del tabaquismo[20] y su prescripción debe realizarse en el momento evolutivo adecuado de acuerdo con las fases de cambio conductual (fases de preparación y acción, según el modelo transteorético de Prochaska-Diclemente)[12, 21-24] (figura 1). El proporcionar farmacoterapia a los fumadores en las etapas inmaduras del proceso (por ejemplo, precontemplación o contem-

plación) constituye un uso inapropiado e ineficiente de los recursos, dado que la efectividad de la terapia farmacológica se reduce significativamente en fumadores que no están lo suficientemente motivados para dejar su hábito.

**Indicaciones de farmacoterapia para el abandono del tabaquismo**

Todo fumador que intente dejar de fumar debería tener la opción de recibir tratamiento farmacológico como parte de la intervención. La evidencia sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en grupos especiales no es suficiente; por lo tanto, no se recomienda su uso en:

- consumo menor de 10 cigarrillos al día,

- contraindicación médica, y
- embarazo, lactancia o adolescencia.

La contraindicación para su uso en estas poblaciones[12, 24] es relativa.

**Tipos de farmacoterapia para el abandono del tabaquismo**

Se han encontrado dos grupos diferentes de tratamientos farmacológicos efectivos: la terapia de remplazo de nicotina y los neuromoduladores.

**Sustitutos nicotínicos**

El principio activo es la nicotina, un estimulante potente del sistema nervioso central con receptor colinérgico específico, que ingresa a la sangre y llega al mismo. Los sustitutos rempazan parcialmente la nicotina que original-



**Figura 1.** Modelo transteorético de Prochaska-Diclemente

mente se obtenía del cigarrillo, controlando los síntomas de abstinencia sin crear dependencia. Existen diversas formas farmacéuticas de sustitutos (parches, chicles, atomizador nasal, inhalador bucal y tabletas sublinguales) que pueden tener una influencia positiva en el cumplimiento del tratamiento dadas las múltiples vías de administración[25]. Ninguna de las formas de terapia sustitutiva ha demostrado superioridad sobre las otras, pero todas casi que duplican el chance de abstinencia a largo plazo (OR 1.77, IC 95% 1.66 - 1.88)[14].

*Parche de nicotina.* Es un sistema transdérmico de liberación progresiva de nicotina que mantiene niveles estables durante su utilización. El parche se debe aplicar en una región limpia, seca y no pilosa, del tronco o de los miembros superiores, rotando el punto de aplicación cada 24 horas. Es una terapia efectiva en la cesación de cigarrillo (OR 1.81, IC 95% 1.63 - 2.02)[14].

Existen dos tipos de parche según el tiempo de liberación: los de 24 horas y los de 16 horas (no se encuentran disponibles en Colombia). Los de 16 horas deben aplicarse sólo durante el día. Los de 24 horas liberan dosis de 7,14 y 21 mg. En pacientes que fuman menos de 10 cigarrillos al día, con niveles de cooximetría menores a 15 ppm es necesario iniciar con parches de 14 mg por 6 semanas y luego

de 7 mg por dos a cuatro semanas más[26]. Quienes fuman entre 10 y 19 cigarrillos con una cooximetría menor a 21 ppm deben iniciar la sustitución de nicotina con el parche de mayor dosis (21 mg) por 4 semanas para luego disminuir la dosis a parches de 14 mg por 4 semanas más. Fumadores de 20 a 30 cigarrillos al día, quienes generalmente se presentan con una dependencia alta y cooximetrías superiores a las 15 ppm, deben seguir el mismo esquema del grupo anterior, pero continuando con parches de 7 mg por cuatro semanas más apenas terminen su ciclo con los parches de 14 mg. Por último, en fumadores de más de 30 cigarrillos, se inicia con un parche de 21 mg por 6 semanas, luego 4 semanas más con parche de 14 mg y finalizando con dos semanas con parche de 7 mg[25].

En los fumadores con alta dependencia, puede ser necesaria la utilización de formas combinadas de terapia sustitutiva, adicionando chicles o tabletas[25].

Los efectos secundarios de los parches de nicotina son: prurito local, eritema, cefalea, mialgias, mareos o dispepsia. Se debe tener precaución en los pacientes con condiciones cardiovasculares agudas, como un infarto agudo del miocardio reciente.

*Chicles de nicotina.* Son gomas de mascar que tienen nicotina disuelta y

una resina que permite mantener un pH alcalino en la boca, lo que favorece su absorción. El paciente debe masticar el chicle hasta que obtenga un sabor amargo para, posteriormente, colocarlo en la mucosa de la encía, repitiendo el procedimiento hasta que el sabor desaparezca. También han demostrado efectividad en la cesación de tabaco (OR 1,81, IC 95% 1,63 - 2,02)[14].

Según las Guías de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo (SEDET)[25], es un método de administración adecuado para fumadores que requieran concentraciones altas de nicotina de forma rápida. Existen chicles en presentaciones de 2 y 4 mg. Los de 2 mg están indicados para fumadores con baja dependencia a la nicotina y los de 4 mg para fumadores con dependencia moderada o alta. Los fumadores con baja dependencia deben utilizar el chicle de 2 mg cada 2 horas durante el día, por 8 a 10 semanas, reduciendo la dosis desde la sexta semana, mientras que los fumadores con una dependencia moderada o alta deben utilizar el chicle de 4 mg cada 60 ó 90 minutos durante el día, por 10 a 12 semanas. En fumadores con dependencia alta se pueden utilizar hasta 6 a 12 meses.

Los efectos adversos del chicle de nicotina son dispepsia, dolor mandibular, hipo y dolor en la cavidad oral. Debe evitarse en pacientes

con trastornos de la articulación temporomandibular. Al igual que con los parches, hay que tener precaución en pacientes con condiciones cardiovasculares agudas.

*Tabletas de nicotina.* Existen en presentaciones de 2 y 4 mg, tal como los chicles, y presentan una efectividad similar (OR 2.05, IC 95% 1.62 - 2.59)[14]. Los pacientes que fuman su primer cigarrillo en los primeros 30 minutos después de levantarse, deben utilizar las tabletas de 4 mg. Los demás deberán usar las tabletas de 2 mg. El paciente tomará una tableta cada una o dos horas, de la primera a la sexta semanas; luego, una tableta cada 2 a 4 horas, de la séptima a la novena semanas, y una tableta cada 4 a 8 horas, en las semanas 10 a 12. Los efectos secundarios son irritación de la boca y la faringe, e hipo. Al igual que con los parches y los chicles, se debe tener precaución en los pacientes con condiciones cardiovasculares agudas.

*Terapia combinada.* La idea de usar dos tipos de métodos de administración es, con el primero, mantener niveles basales de nicotina (pasivo) y, con el segundo, permitir la dosificación según la demanda (*ad libitum*). Se han utilizado los parches en combinación con el atomizador nasal y los chicles de nicotina. Dado el riesgo de efectos secundarios, sólo es recomendable en aquellos pacientes con alta dependencia a la nicotina que no ha-

yan logrado la abstinencia con un solo método sustitutivo[12, 25, 27].

## Neuromoduladores

*Bupropión.* Este medicamento fue comercializado originalmente como un antidepresivo, pero en la actualidad, también se utiliza como terapia en la suspensión o abandono del tabaquismo. De los neuromoduladores, es el medicamento más estudiado y está aprobado por la *Federal Drug and Food Administration* (FDA) como tratamiento de primera línea en la suspensión o abandono del tabaco[28, 29].

El bupropión es un antidepresivo atípico[30] y, aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido, se cree que inhibe de forma selectiva la nueva captación neuronal de dopamina y noradrenalina y, en menor proporción, de serotonina, lo cual aumenta las concentraciones de estas sustancias en las sinapsis neuronales de los núcleos accumbens (vía de la recompensa) y ceruleus. El aumento de dopamina en el núcleo accumbens produce un efecto similar al de la nicotina, lo que reduce la necesidad de fumar. Por otra parte, la inhibición de la activación de las neuronas noradrenérgicas en el *locus ceruleus* explicaría la disminución en la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia[31, 32]. Los estudios recientes muestran que sería un

inhibidor funcional no competitivo de los receptores nicotínicos de la acetilcolina[33]. El está claramente indicado en aquellos fumadores con antecedentes de depresión, o en quienes esté contraindicada la utilización de la terapia sustitutiva con nicotina o que previamente fallaron con la misma[12, 34, 35].

Una revisión Cochrane basada en 19 estudios clínicos de bupropión para la suspensión del tabaco, mostró que duplica la probabilidad de éxito en comparación con el placebo[36] (OR=2,06; IC95% 1,77-2,40). También se ha demostrado que disminuye los síntomas de abstinencia y de ansiedad[37]. Las tasas de abandono con el bupropión son muy similares a las alcanzadas con la terapia sustitutiva nicotínica[14, 46] y no hay diferencia entre géneros. Por otra parte, el bupropión disminuye la ganancia de peso asociada con la deshabitación tabáquica, barrera de particular importancia en las mujeres[38], y es seguro en pacientes con enfermedad cardiovascular[27].

Este medicamento se encuentra en presentación de comprimidos de liberación retardada de 150 mg. La dosis recomendada es de 150 mg al día durante tres días (preferiblemente, por las mañanas para evitar el insomnio), para pasar a 300 mg al día, con una separación entre ambos de, por lo menos, ocho horas.

El tratamiento se inicia cuando todavía el paciente fuma; hábito que debe abandonar entre una semana y quince días después de iniciado, momento en que los niveles de bupropión en sangre serán estables[39], y se mantiene durante 7 a 12 semanas[25].

En caso de pacientes mayores, con enfermedad renal, hepática o ambas, se debe valorar cuidadosamente la indicación del tratamiento. De utilizarse, se recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg diarios[45, 56]. Los efectos secundarios más comunes del bupropión son el insomnio y la boca seca, que ocurren entre un 10% y un 40% aproximadamente, y las tasas de abandono del tratamiento como consecuencia de sus efectos adversos oscilan entre un 7% y un 12%[46]. La probabilidad de presentar convulsiones como efecto secundario es inferior a 1 por 1.000 casos en los estudios clínicos revisados[40] y se relaciona con la dosis empleada, que nunca debe superar los 300 mg diarios; por esta razón, se recomienda reducir la dosis en pacientes con factores modificadores del umbral convulsivo, especialmente en pacientes con antecedentes de trauma craneoencefálico reciente, tumores del sistema nervioso central, abuso de sustancias o de medicamentos (principalmente con antidepresivos y anorexígenos)[41]. Las contraindicaciones del bupropión son hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de con-

vulsiones, tumor del sistema nervioso central, pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o de suspensión de benzodiazepinas o fármacos análogos, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, historia de trastorno afectivo bipolar, cirrosis hepática grave, tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO[45, 56]. No hay suficiente evidencia para el uso de bupropión como terapia farmacológica para abandono de tabaco en adolescentes, embarazo y lactancia[42], y se recomienda disminuir la dosis a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática, renal o edad avanzada.

*Vareniclina.* Es el último medicamento aprobado por la FDA en el 2006, para la suspensión o el abandono del hábito de fumar. Desde 2008, diferentes estamentos (*U.S. Public Health Service, United Kingdom's National Health Service, Royal Australian College of General Practitioners*) la han incluido como parte de los fármacos de primera línea para el tratamiento del tabaquismo, junto al bupropión y las diferentes presentaciones de terapia sustitutiva nicotínica[12].

Es un agonista nicotínico parcial que se une con gran afinidad y selectividad al subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina, estimulando los receptores en un grado significativamente in-

ferior que la nicotina. Su unión produce una actividad agonista y, simultáneamente, impide la unión de la nicotina al subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de los receptores. De esta manera, la vareniclina bloquea la capacidad de la nicotina de activar los receptores  $\alpha 4\beta 2$  y, por ende, la capacidad de estimular el sistema dopamínico mesolímbico en el sistema nervioso central. Como resultado de este proceso, puede producir alivio del deseo de fumar y de la abstinencia, a la vez que produce una reducción de los efectos gratificantes y de refuerzo de fumar[43].

Dentro de las características más relevantes de la farmacocinética de la vareniclina se encuentran:

- Concentración plasmática máxima a las 3 - 4 horas de su administración oral, con estado de equilibrio a los 4 días.
- Su biodisponibilidad no se ve afectada por alimentos ni por la hora del día en la que se administre.
- Unión a proteínas plasmáticas baja (< 20%).
- Vida media de eliminación: 24 horas.
- Metabolismo hepático mínimo con excreción de 92% intacta en orina.
- Se distribuye en todos los tejidos, incluido cerebro.

Debe administrarse siete días antes de la fecha acordada para la suspensión del cigarrillo.

La dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día, que debe iniciarse con una etapa de ajuste. En la literatura se encuentran descritas dos formas de inicio:

1. Comenzar con

- Primeros 3 días: 0,5 mg diarios
- Sigüientes 4 días: 0,5 mg dos veces al día
- Día 8 en adelante: 1 mg dos veces al día

2. Comenzar con periodos de una semana de duración cada uno

- Primera semana: 0,5 mg diarios
- Segunda semana: 0,5 mg dos veces al día
- Tercera semana: 1 mg dos veces al día (dosis de mantenimiento)

Esta forma de dosificación inicial reduce la incidencia de náuseas[44].

La duración del tratamiento varía entre 12 y 24 semanas (3 a 6 meses). Los estudios muestran mejores índices de abstinencia con el tratamiento de seis meses en comparación con el de tres meses. Algunos autores aconsejan la interrupción gradual en los últimos días de tratamiento.

Debe sugerirse al paciente que ingiera cada dosis con las comidas para reducir el riesgo de náuseas. Los comprimidos deben tomarse enteros, con un vaso de agua.

Si el paciente se queja de náuseas muy molestas, la dosis puede reducirse a 1 mg una vez al día y, si éstas mejoran al bajar la dosis, puede intentarse nuevamente aumentar hasta 1 mg dos veces al día.

Debe pensarse también en la reducción de la dosis (0,5 mg, una o dos veces al día) en enfermedad renal crónica en estadio 4 y 5 (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto), ante efectos adversos mal tolerados o en ancianos. No se requiere ajuste de la dosis por enfermedad hepática o con otras enfermedades concomitantes. Puesto que es un medicamento con metabolismo mínimo, no se han descrito interacciones significativas con otros fármacos. No se requiere seguimiento con exámenes de laboratorio mientras se esté utilizando la vareniclina.

Si el paciente es incapaz de abstenirse de fumar completamente y no está motivado para continuar con el plan de suspensión o abandono del tabaquismo, está indicada la suspensión de la terapia antes de las 12 semanas.

La vareniclina triplica las probabilidades de conseguir la abstinencia a largo plazo, cuando se compara con intentos para dejar de fumar sin apoyo farmacológico. Existen diferentes estudios metodológicamente sólidos que demuestran que la vareniclina es

eficaz en la terapia para suspensión o abandono del hábito de fumar, con diferencias estadísticamente significativas al comparar la vareniclina con el placebo, los parches de nicotina y el bupropión, lo que demuestra su superioridad en términos de los porcentajes de abstinencia a corto y a largo plazo. De igual manera, se ha encontrado que la vareniclina disminuye la ansiedad por fumar, los síntomas de abstinencia y la satisfacción al fumar, de manera consistente con su mecanismo de acción[45-47].

Es un medicamento de primera línea para el manejo de la suspensión o abandono del cigarrillo, indicado en pacientes que nunca han recibido tratamiento farmacológico para el abandono del tabaquismo, así como en aquéllos en quienes otros tratamientos no han sido exitosos.

Casi todas las publicaciones sobre la vareniclina dan información sobre su uso como monoterapia. El bupropión y la vareniclina no tienen, en teoría, interacciones importantes y su uso combinado podría ser una alternativa para pacientes que han fracasado con la monoterapia. Sin embargo, no hay datos suficientes que sustenten la seguridad de la combinación de bupropión más vareniclina.

En cuanto a su combinación con la terapia de remplazo de nicotina, exis-

te un mayor riesgo de náuseas y de la intensidad de las mismas, ya que ambos medicamentos por aparte las pueden producir. De igual manera, faltan estudios que sustenten su utilización combinada.

No se han encontrado interacciones clínicas significativas con medicamentos como la digoxina, la metformina o la warfarina.

Es un medicamento clase C frente al embarazo: la vareniclina está contraindicada durante el embarazo o la lactancia, hasta que exista evidencia de su seguridad en estos casos.

No hay contraindicación en presencia de enfermedades cardiovasculares.

Los pacientes que consumen vareniclina pueden experimentar deterioro en su capacidad para conducir u operar maquinaria pesada. Por esta razón, no está indicada en pilotos, conductores, controladores aéreos u otras personas en las que se considere que puede conllevar un riesgo de seguridad.

Existen alertas desde febrero de 2008 frente a síntomas depresivos, agitación, cambios de comportamiento, empeoramiento de alteraciones psiquiátricas, previa ideación suicida y suicidio, reportadas en pacientes que consumen vareniclina. En la actualidad, no es clara una asociación causal

entre estas situaciones y la vareniclina. La FDA recomienda la valoración de los antecedentes de enfermedad psiquiátrica, antes de la formulación de este medicamento, y vigilar posibles cambios en el ánimo y comportamiento en los pacientes que la reciben. De igual manera, debe informarse al paciente sobre estos posibles efectos[48]. Si a este respecto se observan síntomas u otros cambios en el comportamiento atípicos para el paciente, la vareniclina debe suspenderse y se debe evaluar al paciente para su posible interrupción permanente.

El efecto secundario más común son las náuseas (30% a 50% de los casos), que en su mayoría son leves o moderadas, y la discontinuación del tratamiento por esta causa ocurre en un 3%, aproximadamente.

Otros efectos adversos son: insomnio, anormalidades en el sueño y trastornos gastrointestinales. Casi todos los efectos adversos parecen depender de la dosis, por lo que pueden mejorar al reducirla.

### *Otros fármacos*

**Nortriptilina.** Su efectividad en cuanto a la tasa de abandono del tabaquismo es similar a la de terapia de remplazo de nicotina o de bupropión (OR=2,14; IC95% 1,49-3,06)[46]. Sin embargo, la evidencia que sustenta su efectividad no es tan sólida[46].

La dosis recomendada es de 75 a 100 mg diarios, que ha demostrado un porcentaje de abandono similar al de la terapia de remplazo de nicotina o la de bupropión[46].

**Clonidina.** Su uso en el abandono del tabaquismo es efectivo, no sólo porque permite un control eficaz de los síntomas de abstinencia (OR=1,89; IC95% 1,3-2,74), sino, porque aumenta de forma importante la tasa de abandono (OR 2,14; IC95% 1,4-3,2)[49].

Se recomienda su uso como terapia de segunda línea en el abandono del tabaquismo cuando no puedan utilizarse los medicamentos de primera línea, no estén disponibles o estén contraindicados, siempre teniendo en cuenta para su prescripción tanto los beneficios como los riesgos. Puede ser útil como terapia coadyuvante en individuos con síntomas de abstinencia más intensos, mayor dependencia o adicciones múltiples.

**Ansiolíticos.** Se han considerado como opción de manejo farmacológico para el abandono de tabaco, ya que podrían ayudar a controlar algunos de los síntomas de abstinencia, aunque la evidencia encontrada es insuficiente para recomendarlos como primera línea de manejo.

**Otros antidepresivos.** En la actualidad no se conoce con exactitud cuál

es la actividad neurotransmisora (dopaminérgica, noradrenérgica o colinérgica) más importante en la suspensión o abandono del tabaco. A diferencia de la efectividad demostrada para el bupropión y la nortriptilina, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a tasas de suspensión o abandono a largo plazo para otros tipos de antidepresivos (meclobemida, fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina)[46], por lo cual no se recomienda su uso como estrategia para dejar de fumar.

**Otros fármacos.** No se puede hacer ninguna recomendación, a favor o en contra, del uso de agonistas de los receptores de dopamina, agonistas de los receptores de cannabinoides o agonistas de la nicotina. La información existente sobre su efectividad en el tratamiento del abandono del tabaco es insuficiente. Se considera que se necesitan más estudios que apoyen una decisión clínica[27].

## Conclusiones

Dadas las serias consecuencias del tabaquismo y la naturaleza crónica de la dependencia a la nicotina, el empleo de la terapia farmacológica es fundamental. Enmarcada dentro del manejo sistemático, estratégico, multifactorial e interdisciplinario, incrementa significativamente la posibilidad de lograr la deshabituación tabáquica.

El tratamiento de la dependencia al tabaco es clínicamente efectivo en relación con otras prácticas e intervenciones médicas. Por tal razón, los sistemas de salud deberían garantizar la cobertura de los tratamientos para dejar de fumar, y entrenar y estimular a los profesionales que trabajan en dicha área como en cualquier otra actividad convencional.

## Bibliografía

1. Guindon E, Boisclair D. *Tendencias pasadas, presentes y futuras del consumo de tabaco*. Documento de trabajo No. 6 de la serie aspectos económicos del control del tabaco. Ediciones de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza. 2000.
2. Organización Mundial de la Salud. *Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2008: plan de medidas para hacer retroceder la epidemia del tabaquismo MPOWER*. Ediciones de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza. 2008.
3. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. *Guía nacional de tratamiento de la adicción al tabaco*. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Buenos Aires, Argentina. 2005.
4. Vanegas P. *Políticas públicas hacia las conductas adictivas no saludables: el caso del tabaquismo en Colombia*. Bogotá: Dirección Nacional de Salud Pública, Colombia. 1999.
5. Ministerio de Salud. *Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas ENFREC II*. Bogotá: Ministerio de Salud. 1999.
6. Becerra N, Cañón M. *Informe de seguimiento y comparativo 2007-2008*. Consultorios Médicos Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. 2009.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. *Consecuencias del fumar en la salud: lo que significa para Ud*. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention. 2004.
8. U.S. Department of Health and Human Services. *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline, Rockville, Maryland, U.S. Junio 2000.
9. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. *Nicotine addiction in Britain; a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London: Royal College of Physicians of London; 2000. Fecha de consulta: 23 de marzo de 2008. Disponible en: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/nicotine>.
10. Institute of Medicine (US). *Clearing the Smoke: Assessing the science base for tobacco harm reduction*. Washington (DC): The Institute. 2001.
11. Minervini MC, Patiño CM, Zabert GE, Rondelli MP, Gómez RM, Castaños C. *Tabaco o salud, el rol del médico*. *Inmunol Clín* 1998;15(4):152-7.
12. U.S. Department of Health and Human Services. *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline, Rockville, Maryland, U.S. Update 2008.
13. Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V, Baker T. *Cost-effectiveness of the Clinical Practice Recommendations in the AHCPR Guideline for Smoking Cessation*. *JAMA*. 1997; 278(21):1759-66.
14. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. *Nicotine replacement*

- therapy for smoking cessation*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2.
15. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. *Antidepressants for smoking cessation*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3
  16. Ronckers S, Ament A. Cost-effectiveness of treatment for tobacco dependence. A systematic review of the evidence. Economics of Tobacco Control Paper No. 5. *The World Bank*. Washington, DC. 2003.
  17. Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, Mather LC, Sowden AJ, Song FJ et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002; Vol. 6: No. 16.
  18. Eisenberg M, Filion K, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Pilote L. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 179(2):135-144.
  19. Lemmens V, Oenema A, Knut IK, Brug J. Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. *European Journal of Cancer Prevention*: Issue 6 - November 2008; Vol. 17:535-44.
  20. Hughes JR, Shiffman S. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob Control*. 2003;12:21-7.
  21. Prochaska J, DiClemente C. Transtheoretical therapy: towards a more integrative model of change. *Psychotherapy Theory Res Prac*. 1982;19:276-88.
  22. Prochaska JO, Velicer WF, DiClemente, Fava J. Measuring processes of change: applications to the cessation of smoking. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56:520-8.
  23. Jiménez-Ruiz CA, De Granda Orive JJ, Solano Reina S, Carrión Valero F, Romero Palacios P, Barrueco Ferrero M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:514-23.
  24. Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob Control*. 2002;11:44-6.
  25. Jiménez-Ruiz CA, Ayesta MA, Planchuelo R, Abengozar M, Torrecilla AM, Quintas M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo (SEDET) sobre el tratamiento farmacológico del tabaquismo. *Prev Tab*. 2001; 3(2):78-85.
  26. Nides M. Update on Pharmacologic Options for Smoking Cessation Treatment. *The American Journal of Medicine*. Vol. 121, issue 4, Supplement, Pages S20-S31. April 2008.
  27. Fagerström KO. *Combined use of nicotine replacement products*. Health Values. 1994;18:15-20.
  28. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams J, Ziedonis D. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004; 9(1):39-53.
  29. Kotlyar M. Effect of Nonnicotine Pharmacotherapy on Smoking Behavior. *Pharmacotherapy*. 2001;21(12):1530-48.
  30. Lerman C, Roth D, Kaufmann V, Audrain J, Hawk L, Liu A, et al. Medi-

- ating mechanisms for the impact of bupropion in smoking cessation treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1 Jul 2002;67(2):219-23.
31. Ascher JA, Cole JO, Colin JN. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:395-401.
  32. Cryan JF, Bruijnzeel AW, Skjei KL, Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology.* 2003;168:347-58.
  33. Roddy E. Bupropion and other non nicotine pharmacotherapies. *ABC of smoking cessation.* BMJ. 28 Feb 2004;328(7438):509-11.
  34. Jiménez Ruiz CA, Solano S, González JM, Ruiz MJ, Flórez S, Ramos A et al. Normativa sobre el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol.* 1999; 335: 499-506.
  35. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hugher AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999;340: 685-691.
  36. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031.
  37. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs.* 2002;62(suppl 2):25-35.
  38. Hays JT; Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et. Sustained release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:423-33.
  39. Hurt R, Sachs A, Glover E, Offord K, Johnston J, Dale L, et al. Comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1997;337:1195-202.
  40. Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of bupropion (Zyban 3) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:767-73.
  41. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA.. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* Jul 1998;59(7):366-73.
  42. Kaur K, Kaushal S, Chopra SC. Varenicline for smoking cessation: A review of the literature. *Current Therapeutic Research*, Vol. 71, Issue 1, Feb 2010:89.
  43. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* Aug 2006; 14-28;166(15):1571-7.
  44. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA. Efficacy of varenicline an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56-63.
  45. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):64-71.
  46. Gonzalez D, Rennard SI, Nides M. Varenicline an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetyl-

- choline receptor partial agonist vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296(1):47-55.
47. Kessler RC, Berglund PA, Borges G, Castilla-Puentes RC, Glantz MD, Jaeger SA, et al. Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey: Replication. *J Nerv Ment Dis.* May 2007;195(5):369-77.
48. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD000058.
49. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Ansiolíticos para dejar de fumar (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.