

Tabaquismo y farmacología

Jesús Honorato Pérez

Discurso de ingreso en la "Reial Academia de Farmacia de Catalunya"

I N D I C E

Capítulo	Página
1.- Introducción y justificación.....	3
2.- Botánica.....	6
3.- Antecedentes históricos.....	6
4.- El tabaco en el Arte.....	12
5.- Composición del humo.....	17
6.- Aspectos farmacológicos de la nicotina.....	21
7.- El fenómeno de la dependencia.....	25
8.- Efectos nocivos del tabaquismo.....	26
9.- Tratamiento farmacológico de la adicción al tabaco.....	31
9.1.- Fármacos de primera línea.....	31
9.2.- Fármacos de segunda línea.....	56
10.- Nuevos enfoques y posible futuro.....	59
11.- Conclusiones.....	67

Bibliografía.....	68
-------------------	----

1.- Introducción y Justificación

El consumo crónico de tabaco constituye, en el momento actual, la causa evitable más importante en relación con la genesis de numerosas y graves enfermedades.

Según la Organización Mundial de la Salud fumar ocasiona alrededor del 90% de todos los cánceres de pulmón, el 75% de las bronquitis crónicas y enfisemas y el 25 % de los casos de cardiopatía isquémica, así como otros tipos de cáncer no pulmonar, complicaciones de la gestación y numerosas alteraciones respiratorias en los niños expuestos como fumadores pasivos. Se estima que el tabaquismo provoca en la Unión Europea la pérdida prematura de más de un millón de vidas cada año.

Todo ello implica numerosos problemas, no solamente sanitarios, sino también sociales, económicos, políticos, educacionales, etc.

La importancia de la lucha contra el tabaquismo se ve reforzada porque dejar de fumar produce beneficios muy significativos para la salud. Comparados con las personas que siguen fumando los que han dejado de fumar tienen una mayor supervivencia y los que dejan de fumar antes de los 50 años de edad tienen un 50% menos de riesgo de morir, por causas relacionadas con el tabaquismo, en los

siguientes 15 años. El riesgo de fallecimiento por cualquier causa retorna a niveles similares a los de personas que nunca han fumado cuando se mantiene la abstinencia tabáquica durante 10-15 años.

Aunque durante mucho tiempo ha habido numerosas controversias al respecto ya hace bastantes años que esta fuera de toda duda el que fumar tabaco es una dependencia clara. Esta dependencia tiene algunas peculiaridades diferenciales: 1) fumar tabaco produce dependencia psicológica, 2) no produce un fuerte impacto psicológico en el fumador y como su margen terapéutico es amplio cuando ya está desarrollada la tolerancia no se le da importancia, 3) la morbilidad por la toxicidad crónica es muy elevada, 4) además de la autoadministración voluntaria, se obliga a las personas que respiran el mismo ambiente del fumador a inhalar los productos de la combustión.

La dependencia psicológica esta conformada por diversos componentes como: presión publicitaria, asociación en los jóvenes del fumar y la afirmación de su propia identidad, rápida tolerancia a los efectos más desagradables y los efectos agradables que produce la nicotina (alivio de tensión, facilitación de la concentración, mayor receptividad y cierta estimulación general y efecto miorrelajante)

La dependencia física se demuestra por la aparición del síndrome de abstinencia que en las primeras 34 horas produce conductas compulsivas para obtener tabaco y se acompaña de irritabilidad, ansiedad, desasosiego, dificultad para concentrarse, cefaleas, somnolencia o insomnio, etc. Todo ello está relacionado con la reducción de liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*, una de las áreas cerebrales más relacionada con los mecanismos de gratificación. Otros síntomas frecuentes pueden ser: frustración, depresión, aumento del apetito, etc.

Aunque la sintomatología del síndrome de abstinencia alcanza su máxima expresión durante los primeros 7 días de la suspensión del tabaco los síntomas pueden persistir durante semanas o meses. (1)

A pesar de que en los últimos años la proporción de fumadores ha descendido en la población española, el tabaquismo sigue siendo uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más frecuentes en nuestro país. Los fumadores desarrollan una dependencia a la nicotina muy similar a la que se produce con otros tipos de adicciones y generalmente es necesario utilizar diversas pautas de aproximación terapéutica para conseguir mantener una abstinencia prolongada o una interrupción total del hábito.

Aunque varios tipos de tratamientos como: estrategias conductuales, medidas de apoyo psicológico y diversos consejos prácticos pueden tener cierto éxito en el tratamiento de esta dependencia, un tratamiento farmacológico bien orientado puede aportar una mayor eficacia y de hecho cada vez ha sido más importante el papel que los medicamentos ha ido desempeñando en el tratamiento del tabaquismo. La aparición de nuevos fármacos hace tener una visión bastante esperanzadora para los próximos años y por ello merece la pena hacer una revisión de las posibilidades actuales de tratamiento farmacológico.

La lucha contra el tabaquismo se ha enfocado desde muy diversas instancias. Las campañas publicitarias de concienciación y divulgación general contra el tabaco no han dado grandes resultados y las normativas jurídicas sancionadoras, de gran actualidad en nuestro país, producen consecuencias muy limitadas. La educación social y sanitaria sobre la trascendencia que el consumo del tabaco tiene sobre la salud se viene repitiendo durante los últimos lustros sin que sus repercusiones sean especialmente llamativas.

Puestas así las cosas una de las respuestas que puede dar el mundo sanitario, además de participar activamente en todas las campañas citadas, es la búsqueda de medidas terapéuticas que puedan ayudar a los fumadores a dejar su pernicioso hábito.

Por un lado tenemos la psicoterapia. Al fin y al cabo fumar es una adicción y la aproximación a este tipo de patologías tiene un componente psicológico indudable.

Por otra parte tenemos la posibilidad de desarrollar la investigación farmacológica tratando de encontrar principios activos, seguros y eficaces, que sirvan para el tratamiento del tabaquismo a través de la utilización de estrategias terapéuticas. Para ello es necesario conocer primero cuales son y como actúan las sustancias que se auto-administra el fumador con el consumo del tabaco.

El objetivo de este trabajo es el de recopilar algunos aspectos interesantes del consumo de tabaco, llevar a cabo una revisión de las posibilidades farmacológicas que tenemos en este momento y tratar de valorar cual puede ser el futuro inmediato en este sentido.

2.- Botánica

El tabaco como material final elaborado y fumable es un producto que se obtiene a partir de las hojas curadas y fermentadas del genero *Nicotiana tabacum* y del que se derivan distintos grupos de sustancias.

El genero *Nicotiana* abarca más de 50 especies clasificadas en 4 grupos principales: *N. Tabacum*, *N. Rústica*, *N. Petunioides* y *N. Polidiclia*. La especie *N. Tabacum*, en términos prácticos se puede dividir en 4 variedades: *havanensis*, *brasiliensis*, *virgínica* y *purpúrea*, que han sido el origen de las diferentes variedades usadas en la explotación industrial del tabaco.

Nicotiana tabacum es una planta herbácea, de flores vistosas, de una altura entre 1.5 y 2 metros, anual, de color blanco, rosa o púrpura, de grandes hojas, tallo cilíndrico, con hojas en disposición alterna y que son de menor tamaño cuando progresan desde la base hasta el vértice de la planta, consiguiéndose las semillas por autofecundación de la planta.(2) La planta es cultivable a gran escala en casi todos los países del mundo excepto en los que las condiciones del clima son de extrema dureza. En general puede afirmarse que crece en ambientes más bien húmedos a temperaturas que oscilan entre los 18° a 22°. El agua y la materia seca son los dos componentes fundamentales de la hoja. El agua constituye un 80 % del peso total de la misma antes de ser cortadas y solamente un 18% después del proceso de curado.

La síntesis de la nicotina se produce en la zona de mayor actividad de las raíces de la planta desde donde la savia la transporta hasta las hojas verdes. La nicotina es un alcaloide básico en la constitución del tabaco que determina fundamentalmente la calidad de la especie cultivada. Durante los procesos de curado, fermentación, almacenado y manipulación la nicotina se degrada en cantidades importantes de manera que el producto final puede contener entre el 30 y el 50% de la nicotina que tenían las hojas originales.

3.- Antecedentes históricos.

El tabaco (*Nicotiana tabacum*) es una planta solanácea de procedencia, en principio, americana aunque no son pocos los botánicos que aseguran que el tabaco era conocido en Asia y África mucho antes de que tuviera lugar el descubrimiento de América.

No es fácil precisar en que momento de la historia el hombre comenzó a hacer uso continuado del tabaco, pero el hábito tabáquico, se encuentra relatado en numerosos escritos costumbristas de civilizaciones antiguas.

Una antigua leyenda de las tribus indígenas del Norte de América decía: *“El gran Espíritu convertido en muchacha restauró la tierra que había sido destruida por el hambre. Las patatas crecieron donde ella puso su mano derecha, el maíz donde colocó su mano izquierda, y donde se sentó creció tabaco”*. Esta leyenda nos da idea del carácter divino que antiguos pueblos atribuían al tabaco. El chamán después de haber mascado, bebido, chupado, aspirado o fumado el tabaco quedaba investido de las propiedades mágicas que este tenía y lo utilizaba como mediador entre él y los dioses, dotándole de capacidad para adivinar, curar o vencer el mal. (3)

El consumo de tabaco estaba muy arraigado en América cuando llegaron los españoles. Mayas, aztecas y caribeños lo masticaban, lo inhalaban, pero sobre todo lo fumaban introduciendo una mezcla de hojas picadas en un canutillo rígido al que llamaban “tabaco”. Los cronistas del Nuevo Mundo, como Bartolomé de las Casas, describen su uso entre los indios: *“Entre otras costumbres reprobables, tienen una especialmente nociva. Consiste en la absorción de una cierta clase de humo para producir un estado de languidez y estupor. Con este humo adormecen sus carnes, se emborrachan y dicen que no sienten el cansancio”*

También Bartolomé de las Casas, en su “Historia General de las Indias”, describe muy bien la impresión que los descubridores recibieron ante la realidad social del tabaco: *“Hallaron los cristianos por el camino mucha gente que atravesaba a sus pueblos, mujeres y hombres, siempre los hombres con un tizón en las manos y ciertas hierbas para tomar sus sahumeros, que son unas hierbas secas, metidas en una cierta caja, seca también, a manera de mosquete hecho de papel, de los que hacen los muchachos por la pascua del Espíritu Santo y encendido por una parte de él por la otra chupan, o sorben, o reciben con el resuello para adentro aquel humo”*

Antes de que Cristóbal Colón pisara las nuevas tierras, el tabaco era una planta en estado salvaje en Méjico, Guyana, Venezuela, Brasil y Bolivia. Así, América es el único lugar donde se han descubierto pipas de materiales diversos (hueso, piedra, arcilla) que datan de 1.500 años antes de nuestra era. Los aztecas, en los que se supone que el uso del tabaco se remonta a épocas muy remotas, no solían fumar el tabaco como producto aislado sino que lo mezclaban con otras sustancias aromáticas y con algunas plantas alucinógenas.

Los colonizadores trajeron pronto y no sin dificultades la costumbre de fumar a España. Las primeras hojas de tabaco las trajo a España, Hernández de Oviedo, gobernador de la isla de Santo Domingo. Rodrigo de Jerez, uno de los primeros europeos que adoptó la costumbre de fumar tal y como lo había visto hacer a los indios taínos de Cuba fue acusado por la Inquisición de brujería. Corría el año 1493 y el santo tribunal consideró que “solo el diablo puede dar a un hombre el poder de sacar humo por la boca”

Los exploradores españoles de América introdujeron la costumbre de fumar en pipa en la civilización occidental a principios del siglo XVI.

La llegada del tabaco al Viejo Mundo se la debemos a dos hombres de mediados del siglo XVI; uno español, D. Francisco Hernández Boncalo de Toledo que fue médico de cámara de Felipe II y quien trajo las primeras semillas de tabaco que llegaron a Europa. Y el otro, un inglés, Sir Walter Raleigh (Hayes Barton, Devonshire, Inglaterra, c.1552 - Londres, 29 de octubre de 1618) que fue un marino, pirata, corsario, escritor y político inglés, que popularizó el tabaco en Europa. En la literatura clásica española era conocido como “Guantarral”. Raleigh fue enviado a América del Norte donde hizo las funciones de colonizador y bautizó algunas de aquellas tierras con el nombre de Virginia en honor de la “Reina Virgen”. Fue desde allí mismo desde donde en 1565 y junto con Sir John Hawkins, distinguido corsario, navegante y negrero inglés trajeron importantes cantidades de tabaco a Europa. Raleigh fue condenado a muerte por Jaime I y hasta el último momento mantuvo la arrogancia de fumador empedernido acudiendo al cadalso con la placidez de ir fumando tabaco en una de sus pipas de arcilla.

El éxito del humeante veneno no tardó en extenderse, desde que en tiempos de Felipe II, Francisco Hernández Boncalo que había nacido en La Puebla de Montalbán, sembró por primera vez tabaco en Europa y lo hizo en los alrededores de Toledo, en los famosos cigarrales, así llamados porque en los meses de estío eran invadidos por plagas de cigarras. Es por esto por lo que algunos autores piensan que el nombre de cigarro tal vez provenga de que fue en los cigarrales de Toledo donde por primera vez el tabaco vio la luz en el Viejo Mundo. (4)

Ana Mendoza y de la Cerdá, princesa de Eboli, destacó en la corte de Felipe II por sus costumbres avanzadas en el amor. En alguna ocasión se atrevió a fumar en público, acción que estaba condenada entre las mujeres.

Los exploradores ingleses introdujeron el tabaco en las islas británicas y en 1590 lo importaban ya en cantidades suficientemente grandes como para que la Reina impusiera el primer derecho de arancel de dos peniques por libra.

Es curioso que el tabaco se hiciera rápidamente popular en occidente entre las personas no acostumbradas a él especialmente porque los primeros tabacos que se empezaron a utilizar producían un humo con un contenido de nicotina mucho más alto del que los actuales fumadores desearían.

Jean Nicot de Villemain, hijo de un notario de Nimes y embajador francés en Lisboa, durante el periodo 1550-1579 a quien se debe el nombre de la nicotina, envió, como regalo inusual y valioso, tabaco triturado y curado a Catalina de Medicis, buscando con el regalo el remedio definitivo para las violentas cefaleas que padecía tan distinguida enferma. Catalina de Medicis encontró en el tabaco un remedio, absoluto o imaginario, pero en definitiva remedio para sus molestias. Villemain recomendaba el tabaco por su valor medicinal lo que pronto se convirtió en objeto de una aguda controversia. Por un lado era alabado como “restaurador” y “profiláctico” contra muchas enfermedades y por otro calificado como un vicio nocivo. Esta controversia ha continuado prácticamente hasta nuestros días pero hasta hace poco tiempo, relativamente, sin evidencias válidas para pronunciarse en uno u otro sentido.

A través de todo el siglo XVI muchos médicos eminentes, apoyaron su escasa ciencia en el uso del tabaco en formas diferentes, a veces en distintas localizaciones y al mismo tiempo.

Durante el siglo XVII el consumo de tabaco aumento sensiblemente en Europa y sobre todo en Inglaterra. Principalmente se fumaba en pipa pero también se masticaba y se aspiraba.

Muchos países amenazaron a los fumadores con castigos más o menos severos. Hasta el Papa Urbano VI en 1642 negó el uso del tabaco dentro de las iglesias bajo pena de excomuniación.

En el siglo XVIII, cuando se inaugura la Real Fábrica de Tabacos de Sevilla, que inspira la Carmen de Mérimée, se acaba la contestación estatal.

El tabaco no fue solo un producto de uso placentero. Durante mucho tiempo estuvo considerado como un arma terapéutica de primera línea y su uso, incontrolado a

veces, ocasionó accidentes serios, algunos en forma de verdaderas intoxicaciones letales.

Derivado de un abanico impresionante de facultades curativas, el tabaco no siempre tuvo la denominación científica de *N. tabacum* y su utilización terapéutica desembocó en expresiones como "*Herba Sancta*" y "*Hierba Panacea*". Como el tabaco en un principio solo se usó en ciertos ambientes sociales, se le denominó también "*Hierba del Embajador*", "*Hierba de la reina*", "*Catalina Regis*", "*Hierba Tornabuona*" "*Planta Medicea*" en reconocimiento del mecenazgo altruista de los Medicis y otras muchas denominaciones.

En la segunda mitad del siglo XVIII hizo su aparición en España el cigarro habano, o cigarro puro que llegaba desde Cuba y se vendía junto a labores fabricadas en Sevilla o Cádiz y Fernando VII, que era un fumador empedernido, fue un gran impulsor de su difusión.

Los cigarrillos fueron introducidos en el siglo XIX pero nunca llegaron a ser tan populares en este siglo como las pipas.

Los cigarrillos se hicieron por primera vez en Brasil a mediados del siglo XVIII, fueron traídos desde allí a España y ello supuso una mayor difusión del hábito de fumar pero eso si dividido por el formato elegido. Los círculos aristocráticos ponen de moda el rapé, tabaco en polvo perfumado para inhalar, y se populariza y divulga la expresión de ir a echar un polvo para ausentarse de una reunión o grupo con el fin de hacer una inhalación rápida de rapé. En el otro extremo de la jerarquía social, el de los desheredados que recolectaban las colillas, nace el democrático cigarrillo, hecho de sobras de tabaco picado envueltas en papel.

A finales del XIX James Duke fue uno de los responsables de la difusión de los cigarrillos. Inventó una maquina que producía 120.000 cigarrillos en 10 horas. Era el equivalente al trabajo de 40 cigarreras enrollando 5 cigarrillos por minuto. La velocidad de la fabricación corre paralela a su "degustación". El frágil cigarrillo se consume sin dejar huella. Fumar es, en pleno auge del productivismo y la practicidad una irresistible manera de perder el tiempo. Favorita de artistas, dandis y poetas por la imprecisa frontera entre pasividad y creatividad que representa. Paul Valery, uno de los poetas más cerebrales y cartesianos, fumaba 70 pitillos diarios.

En la mayor parte de Europa, los cigarrillos empezaron a ser populares entre los hombres solamente a principios del siglo XX sustituyendo desde entonces y

paulatinamente a otras formas de fumar. Las mujeres empezaron a fumar cigarrillos durante la Primera Guerra Mundial y después de ella raramente fumaban de otra manera. El consumo creciente de cigarrillos entre las mujeres a partir de los años 40 ha llevado a ser prácticamente paralelo al de los hombres.

En Estados Unidos el consumo de cigarrillos alcanzó su máximo en 1964, el año en que se publicó el informe "Tabaco y salud" desde entonces y después de unos pocos años estabilizado, no ha dejado de disminuir.

La evolución de la idea que se ha tenido en Europa sobre el tabaco pasa por 4 etapas bien diferenciadas. (5)

- a) Comprende desde mediados del siglo XVI y dura hasta el siglo XVIII. Se caracteriza porque durante este periodo de tiempo se desarrollan dos ideas completamente antagónicas. Por un lado, el tabaco es considerado como una planta medicinal, atribuyéndosele propiedades curativas, casi mágicas. Es bien conocida la afición de Catalina de Médicis al tabaco como remedio infalible contra sus habituales cefaleas. Incluso el propio Francisco Hernández lo recomendaba como un antiasmático de primera línea. Pero por otro lado, el tabaco fue también considerado como una planta deleznable cuyas demoníacas propiedades convertían en peleles a sus consumidores. Por ello su uso fue rechazado por importantes Papas y políticos de la época. Como ya se ha citado el Papa Urbano VIII dictó excomunión para los que lo consumieran en la iglesia. Un sultán turco, Amarat, condenó a ser decapitado a todo aquel fumador que consumiera tabaco en público.
- b) Ocupa el siglo XVIII y la primera mitad del XIX. Durante este periodo el tabaco se consume con fines placenteros y sociales. Consumir esta planta es una forma de entrar a jugar un determinado papel social. No es solo importante consumir sino también la forma de hacerlo, aparecen dos tipos de uso: el rapé, que no es otra cosa que tabaco muy triturado mezclado con esencia de clavo o polvo de almendras y que el consumidor debe inhalar a través de una de sus fosas nasales y el cigarro puro que son hojas previamente secas y envueltas unas sobre otras.
- c) Comienza con el invento de la maquina de hacer cigarrillos lo que supuso que se extendiera por todo el mundo, afectando sobre todo a los países más desarrollados con un nivel económico más alto. Durante esta fase el consumo

de cigarrillos es reconocido como un hábito más, sin suponer que su uso tenga importantes repercusiones sanitarias.

- d) Desde mediados del siglo XX y gracias a trabajos realizados por prestigiosos grupos de científicos, se ha demostrado que el consumo de cigarrillos no es un hábito inocuo sino una adicción peligrosa, que la droga que produce esta adicción es la nicotina y que, muy al contrario de lo que antes se pensaba, en el momento actual se sabe que el tabaquismo constituye la principal causa evitable de muerte en los países desarrollados. Son, pues, estas dos características: el concepto de tabaquismo como dependencia y su efecto como primera causa evitable de morbi/mortalidad las que ponen en marcha, de forma muy potente, la investigación farmacológica enfocada a conseguir avances en el tratamiento del tabaquismo. (6) (7)

4.- El tabaco en el arte.

Aunque las leyes actuales prohíben en muchos países la “difusión de imágenes asociadas a productos del tabaco” la pintura nos ha dejado una inmortal galería de adictos al hechizo del humo. Convertidos en prolongación inseparable de la personalidad de tantos ciudadanos, las pipas y los cigarros son indisociables de muchas obras en la historia de la pintura. En las escenas de género de los siglos XVII y XVIII aparecen fumadores de pipa, relajados y alegres en interiores domésticos o en tabernas. En el siglo XIX, la pintura orientalista asocia al exotismo y la sensualidad del harén las típicas pipas de agua turcas. Pero es en la eclosión de las vanguardias cuando el fumador se convierte en protagonista de innumerables cuadros. Impresionistas, fauvistas, expresionistas, cubistas retratan a sus modelos o se autorretratan, con la pipa en la boca o el cigarrillo en la mano en una inmortal galería de adictos al hechizo del humo, o adictas porque las mujeres no faltan.

Algunos ejemplos son: Joaquín Sorolla (Retrato de Benito Pérez Galdós, 1894) Paul Gauguin (Eiaha ohipa, no hacer nada, 1896), Paul Cézanne (El fumador de pipa, 1890), Otto Dix (Retrato de la periodista Sylvia von Harden, 1926), Max Beckman (Autorretrato, 1933) y un largo etc.

Desde muy pronto, el tabaco y su entorno se convirtieron en objeto de interés para artistas y creadores. Algunas obras de arte de los primeros años en los que se divulgó

por toda Europa la costumbre de fumar ya muestran consumiendo cigarrillos a personajes de todas las clases sociales. Los pintores fueron quienes con más frecuencia registraron en sus cuadros escenas relacionadas con el tabaco. En el siglo XX las estrellas de cine promovieron su uso social masivo en una sociedad que identificaba el acto de fumar con el glamour. Y si hasta la realeza fumaba (Gustavo V de Suecia encendiendo un cigarrillo, de Filipp Malyavin), había que imitarla. La mujer encontró en el acto de fumar el símbolo de su emancipación y de su libertad después de que la American Tobacco Company lanzara una campaña publicitaria dirigida a las mujeres, en la que se identificaba el acto de fumar con aquellos valores. El primer cuadro en el que aparece una mujer fumando es *La lectora* (1864), de Federico Faruffini. Es esta obra la que sirve de portada a un libro de Alejandro Arís, *Fumar en el arte* (Lunwerk), que recoge y contextualiza algunas de las mejores obras de pintores y artistas que introdujeron el tabaco en sus obras.

Pintores relevantes han manifestado su adicción al tabaco en autorretratos en los que aparecen fumando. En todos los suyos, Anders Zorn aparece siempre con un cigarrillo en la mano. Max Beckmann se autorretrató con la pipa en una mano y el pincel en la otra, como dando la misma importancia a la pintura y al tabaco en su vida. Van Gogh se autorretrató fumando una pipa, aún con la oreja vendada. Hasta Dalí, que no era fumador, sucumbió a la tentación de autorretratarse con una pipa en la boca. En *Triple autorretrato*, de Norman Rockwell, una de las obras más originales del arte contemporáneo, el artista se retrata fumando por triplicado: en un espejo, de espaldas y en el lienzo que pinta.

A veces el tabaco es el protagonista del cuadro, más que el personaje. Así, el cigarro apagado con el que aparece Ernst Ludwig Kirchner quiere transmitir la falta de creatividad e inspiración que afectaba al pintor en ese momento. En *Rocco con su tocadiscos*, de Renato Guttuso, y en *Soir bleu*, de Edward Hopper, el cigarro acentúa la soledad de los protagonistas del cuadro, y en *Sonja*, Christian Schad reflejó la soledad y los celos de una mujer abandonada. En *Retrato de George Dyer en un espejo*, de Francis Bacon, el humo, único elemento blanco, adquiere tanto protagonismo como el personaje.

Pintores, pero también escritores fueron quienes más se retrataron con el tabaco como aliado. Manet retrató fumando a Mallarmé, Sorolla a Pérez Galdós, Henri Rousseau a Pierre Loti, Eugene Schirokov a Viktor Astafief... Era muy frecuente que escritores y artistas fumaran en pipa, un utensilio que se divulgó después de que se extendiera la creencia, tras la peste que asoló Amsterdam en 1601, de que el humo

del tabaco protegía de la enfermedad. Se tardaba más tiempo en consumir una pipa que un cigarro, por lo tanto, el fumador de pipa se sentía más tiempo protegido. Monet, Derain, Matisse... fueron retratados fumando con pipa, mientras algunos de los cuadros más conocidos tienen a una pipa como protagonista: "El fumador de pipa" de Paul Cézanne, "Muchacho con pipa de Picasso", o "Esto no es una pipa" de René Magritte.

Antes de que se descubrieran los efectos perjudiciales del tabaco sobre la salud, algunos ya comenzaron a calificar como un vicio el acto de fumar. Por eso, como toda transgresión, el tabaco proporciona sensaciones placenteras cuando se identifica con lo prohibido y lo festivo y por eso se asoció a otros vicios ya reconocidos, como el alcohol y el sexo. Manet en "El buen bock", refleja los placeres de la cerveza y el cigarro en la cara satisfecha de su protagonista. Reuniones de grupos de hombres fumando en bares y cafés son representadas como actos de transgresión por Degas, Renoir, Cézanne, Manet..., en locales de esparcimiento y en excursiones campestres. "Bar Italia", de Paul Cadmus, una de las grandes obras maestras del siglo XX, representa este ambiente de vicio. Las relaciones entre sexo y tabaco se registran en obras como "Charla entre chicas", de Kinuko Craft, que ilustró un artículo de la revista "Play Boy", y sobre todo en el mundo de la prostitución. Imágenes de meretrices fumando son frecuentes en obras de Otto Dix, Georg Grosz, Toulouse-Lautrec o Picasso. En "Ecce Homo", de Grosz, que escenifica un ambiente de prostitución, todos los personajes están fumando.

Tabaco y literatura andan juntos desde siempre en el proceso creativo. Cuando piensen en estos nombres, no dejen de colocar entre sus labios un puro y envolver su imagen en la transparencia azulosa de una bocanada: Paul Valery, José Lezama, Stéphane Mallarmé, Robert Louis Stevenson, Mark Twain, Arthur Conan Doyle, Oscar Wilde, Walt Whitman, Gustave Flaubert, Albert Camus, Simone de Beauvoir, Jean Genet, Jean Paul Sartre, Ernest Hemingway, William Faulkner, James Joyce, Paul Auster, Julio Cortazar, Julio Ramón Ribeyro, Italo Svevo, Cabrera Infante, Mijaíl Bajtin, Charles Pierre Baudelaire, André Gide, etc. etc. son autores en cuya obra se rinde culto al tabaco.

Thomas Mann: en *La Montaña Mágica*, pone en labios de Hans Castorp:

"No comprendo cómo se puede vivir sin fumar... Cuando me despierto me alegra saber que podré fumar durante el día y cuando como, tengo el mismo presentimiento. Sí, puedo decir que como para fumar... Un día sin tabaco sería el colmo del aburrimiento y si por la mañana tuviese que decirme hoy no puedo fumar creo que no tendría valor para levantarme.

Hay muchas anécdotas que ilustran la relación entre escritores y tabaco.

Juan Carlos Onetti siempre contó que había comenzado a escribir por causa del tabaco. A principio de los años 30, recién casado, se trasladó a Buenos Aires, donde estaba prohibida la venta de cigarrillos durante el fin de semana, de modo que los fumadores acopiaban los viernes tabaco para tres días. Un fin de semana a él se le olvidó comprar tabaco y la desesperación se tradujo en un relato de apenas cuarenta páginas que escribió en una tarde, sentado ante la máquina de escribir para desahogarse. Era la primera versión de “El Pozo”, que se publicaría nueve años después. Fue lo único en su vida que escribió sin fumar.

Mijaíl Bajtin fue condenado por Stalin a un exilio forzoso en un lugar donde no había estancos, se vio obligado a fumarse un ensayo sobre Goethe, en el que trabajó por diez años. Mecanografiado en papel cebolla, se confió de tener otro manuscrito guardado en la capital rusa, el mismo que desapareció patéticamente tras un bombardeo. Literalmente, una obra que se esfumó para siempre.

A veces humorísticamente, en ocasiones con remilgos y quejas, muchas por detractores, el tabaco aparece asiduamente en la literatura universal. Cigarro, cigarrillo, puro, breva, tabaco, habano... la elegante hoja enrollada se defiende en los libros como gato panzarriba.

Otra expresión artística en la que aparece frecuentemente el tabaco es en el cine. Muchas veces la presencia de los cigarrillos en los planos cinematográficos no es fruto del guión, de la voluntad de los actores o de la casualidad, sino de las nada inocentes relaciones entre dos industrias: la cinematográfica y la tabacalera.

De todas formas el lenguaje cinematográfico responde a la necesidad del artista de utilizar elementos propios del cine para interpretar la realidad conforme a su sensibilidad.

En el cine el humo, por sus cualidades estéticas, ha sido utilizado para definir:

- Ambientes interiores cerrados
- Atmósferas brumosas
- Ambientes etéreos estáticos o móviles
- Atraer la atención sobre un foco de luz en un ambiente de penumbra
- Marcar el movimiento de la cámara
- Añadir tensión dramática a la escena.

Un cigarrillo consumiéndose, o un cenicero que se va llenando de colillas

conforme avanza la acción, es también el instrumento perfecto para señalar el transcurrir del tiempo sin utilizar un recurso más explícito como es el reloj.

En el cine el tabaco contribuye a perfilar a los personajes:

- El puro simboliza el poder
- Un cigarrillo alargado y con boquilla, en la boca de una mujer, sensualidad
- En las manos de un vaquero, un gángster o un francotirador, tensión
- En las de un torturador, se transforma en un instrumento de tortura

Según Guillermo Cabrera Infante “Un cigarrillo lánguido al final de una muñeca caída es a Marlene Dietrich lo que una colilla ruda entre el índice y el pulgar era a Humphrey Bogart: una extensión del personaje, no un accesorio”

Películas como “Casablanca” serían otras si Humphrey Bogart no la hubiera protagonizado o se hubieran cambiado algunos rasgos como su sombrero, la gabardina, su pitillera o los cigarrillos.

Lo mismo ocurre con muchas otras películas: las imágenes de James Dean, Marlon Brando, Paul Newman, Marlene Dietrich, Mae West, Bette Davis o Rita Hayworth fumando son una parte esencial del recuerdo perdurable de sus películas.

Edward Bernays, profesor de la Universidad de New York, autor de "Propaganda" (1925), experto en modelar la opinión pública fue contratado por Chesterfield para incorporar a las mujeres al consumo de tabaco. Contrató a productores, directores y guionistas para incluir en las películas escenas en las que las protagonistas apareciesen fumando.

El uso de cigarrillos por las actrices en las películas contribuyó a incrementar su consumo entre las mujeres.

Las fumadoras eran:

- Valientes
- Ricas
- Independientes
- Seguras de sí mismas
- Casi siempre adoptaban un aire de mujer fatal.

Algunos ejemplos, ya clásicos, de la utilización de cigarrillos por mujeres en el cine pueden ser:

- Rita Hayworth en “La Dama de Shangai” -junto a Orson Wells- que le ofrece un cigarrillo, o cantando altiva, impresionante, sobre la cubierta del barco mientras fuma.

- “Gilda” de Charles Vidor aceptando un cigarrillo encendido y exhalando con aire de mujer fatal el humo en una espiral sensual y al que sigue la cámara hipnotizada, situando el cigarrillo al mismo nivel de fetiche erótico que el guante, las medias o las interminables piernas de Rita Hayworth.

Desde la gran pantalla se ofrecían situaciones con las que siempre querrían identificarse todo tipo de mujeres europeas o americanas.

- Audrey Hepburn fumando con una boquilla tan larga como elegante en “Desayuno con Diamantes”

- Doris Day en sus comedias, fumando con el mismo aire de normalidad que cualquier mujer de su tiempo.

El cine ha cambiado mucho, pero algunas cosas apenas se han modificado: Julia Roberts, Brad Pitt, Arnold Schwarzenegger, Kate Winslet, Catherine McCormack, Christina Applegate, o Sharon Stone fumando se incorporan a la interpretación de la vida que a través de ellos componen los adolescentes actuales y muchas mujeres.

5.- Composición del humo

El humo del tabaco es una mezcla de gases y diminutas partículas de alquitrán en las que se han detectado casi un millar de compuestos. Su composición varía con el tipo de planta de tabaco del que se recoge la hoja, la manera en que se cura y la forma en que se fuma.

Todavía no se conoce de una forma completa la relación que existe entre los componentes originarios de la planta del tabaco y los que se forman y transforman en el proceso complejo de la combustión durante el acto de fumar y que son los que verdaderamente interesan desde el punto de vista farmacológico y médico porque son los que causan los efectos nocivos en el fumador. La elevada temperatura de combustión en la zona incandescente del cigarrillo (800°) produce un complicado fenómeno de reacciones químicas que da lugar a sustancias que solamente se sintetizarían en circunstancias muy especiales. En la hoja del tabaco se encuentran los principios activos más importantes distinguiéndose un total de 3.800 productos entre los presentes en la hoja del tabaco verde, tabaco curado y el humo de la combustión que se producen en el momento de fumar.

La valoración de las principales sustancias contenidas en el humo ya sean originarias o sintetizadas en el momento de la combustión proceden de dos grandes componentes invariables: agua y materia seca. La materia seca esta formada, sobre

todo, por componentes inorgánicos, orgánicos, nitrogenados y no nitrogenados. La fase gaseosa del humo incluye: monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, nitrosamina, amoníaco, ácido cianhídrico, cianógeno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, hidratos de carbono, metales, piridina, hidrocarburos volátiles, alcoholes, dióxido de carbono y otros.

Para hacer un análisis correcto del humo del tabaco combustor han de distinguirse dos fases diferentes: fase gaseosa y fase de partículas. La mayor parte de la fase de partículas del humo del cigarrillo la constituyen el alquitrán y la nicotina.

El alquitrán está constituido por el conjunto de los distintos hidrocarburos aromáticos, policíclicos que se forman durante la combustión del cigarrillo.

En la fase de partículas se aísla nicotina y otros alcaloides, nitrosamina no volátil, benceno, naftaleno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, hidratos de carbono, metales, ácidos carboxílicos, sustancias radioactivas (Ra_{226} , Pb_{210} , PO_{210} y K_{40}) pesticidas, insecticidas, minerales (calcio, potasio, magnesio, sodio, hierro, azufre, cloro y fósforo) y aditivos industriales (glicerol, dietilenglicol, sorbitol y otros) componentes muy tóxicos en su mayor parte y que tienen una actividad cancerígena ampliamente demostrada.(8)

La composición del tabaco aunque, como ya se ha citado, es muy compleja puede resumirse en los siguientes componentes que son considerados como los más tóxicos para el organismo humano: Nicotina, monóxido de carbono, óxido nitroso, ácido cianhídrico, acroleínas, fenoles, ácido fórmico formaldehídos y alquitranes (de los que hay descritos más de doce extremadamente peligrosos)

Monóxido de carbono

La concentración de monóxido de carbono en el humo del tabaco depende del tipo de labor utilizada (los cigarrillos desprenden más CO que los puros) de la temperatura y rapidez de la combustión y del grado de contaminación atmosférica. Normalmente entran en el aparato respiratorio 400 ppm de CO en cada "chupada". El CO se combina con la hemoglobina produciéndose carboxihemoglobina que es, en parte, la gran responsable de las lesiones que produce el tabaco sobre la pared vascular y otros órganos y sistemas.

La carboxihemoglobina produce necrosis y degeneración hidropica de las miofibrillas de la capa muscular de los vasos y da lugar a la aparición de zonas

fibróticas sobre las que aumenta el depósito de lípidos y se generan placas de ateroma.

Sustancias cancerígenas en el humo del tabaco.

Son muy numerosas las sustancias cancerígenas que están presentes en el humo del tabaco tanto en la fase de partícula como en la fase de gas. (TABLA I).

Tabla I.- Carcinógenos en el humo del tabaco

A) Fase de partícula

Carcinógenos *per se*

Nitroso-nor-nicotina

Polonio 210

Niquel

Cadmio

Arsénico

Cocarcinógenos

9-metil-carbazol

Catecoles

Fenoles

Iniciadores

Benzo (a) pireno

Benzo (a) fluor anteno

5-metil criseno

Dibenzo (a h) antraceno

Benzo (j) fluor anteno

Dibenzo (a h) pireno

Dibenzo acridina

B) Fase de gas

Carcinogenos *per se*

Dimetil nitrosamina
Dietil nitrosamina
Etil-metil nitrosamina
Nitropirrolidina
Iniciador tumoral
Uretano
Cocarcinógeno
Formaldeído

En las membranas de las células del epitelio bronquial y de los macrófagos alveolares se encuentra una enzima la aril hidrocarbano hidroxilasa que participa en el metabolismo del benzopireno y otros alquitranes presentes en el humo del tabaco introduciendo oxígeno molecular en sus estructuras químicas y dando lugar a la aparición de epóxidos y diol-epóxidos que reaccionan con el DNA celular y con la RNA polimerasa facilitando la aparición de células tumorales. Se ha demostrado que los fumadores tienen mayores cantidades de esta enzima que los no fumadores y además se sabe que existe una regulación genética de la misma de tal manera que los individuos homocigóticos tienen mayor actividad enzimática que los heterocigóticos lo que facilitaría una mayor incidencia de tumores en los individuos homocigóticos. (9)

Otras sustancias cancerígenas como el níquel y el polonio 210 desarrollan su actividad merced a una acción tóxica directa sobre el DNA celular.

Sustancias oxidantes.

Las principales sustancias oxidantes que se encuentran en el humo del tabaco son: óxidos de nitrógeno, carbono y cadmio, ácido cianhídrico y fórmico y radicales tóxicos de oxígeno.

Estas sustancias oxidan la metionina del sistema α 1-proteasa inhibidor y lo convierten en inoperante y por lo tanto anulan su función como antiproteasas pulmonar. Si unimos este factor al efecto proinflamatorio y tóxico que tiene el humo del tabaco para las células bronco-alveolares es fácil explicarse que se produzca un aumento no solo de su número sino también una activación de las mismas causando un incremento de la carga de la proteasa pulmonar. Todas estas circunstancias facilitarían el desarrollo de enfisema pulmonar.

Efectos del cadmio

El humo del tabaco contiene entre 0.1 y 0.2 mcg de cadmio por cigarrillo. El cadmio es un metal que no es retenido por los filtros de los cigarrillos por lo que un fumador habitual llegaría a acumular entre 13-52 mg de esta sustancia en el organismo a lo largo de su vida. Diferentes estudios han demostrado una estrecha correlación entre estas cifras y la producción de un incremento de la presión arterial en animales de laboratorio.

Se han descrito hasta cuatro tipos de mecanismos que podrían explicar el efecto hipertensor del cadmio: efecto antinatriurético, efecto vasoconstrictor, elevación de la actividad renina y alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas. (10)

Otros efectos

En diversos estudios se ha demostrado que en los fumadores se produce una cierta inhibición de la ciclo-oxigenasa. Este hecho conduce a una disminución de la producción de prostaciclina y a un incremento de la síntesis de tromboxano. La prostaciclina es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria por lo que su disminución en el suero de los fumadores crearía un *estatus* de hiperagregabilidad que facilitaría el acumulo plaquetario sobre la pared endotelial. El tromboxano es todo lo contrario, induce la agregación plaquetaria, es vasoconstrictor y favorece la proliferación de las células de la capa muscular de la pared vascular.

6.- Aspectos farmacológicos de la nicotina

La nicotina es un alcaloide incoloro, volátil y alcalino se encuentra en el tabaco y con la combustión se vaporiza en el humo y llega a los pulmones. Cuando entra en contacto con el aire toma un color marronaceo.

La nicotina es la sustancia más característica del tabaco puesto que es la causante de sus efectos fisiológicos y la que produce en el fumador el estado de dependencia. (11)

Desde el punto de vista farmacológico la nicotina es encuadrable dentro del grupo de los fármacos estimuladores de la transmisión ganglionar.

La nicotina fue aislada por Poselt y Reimann en 1828 a partir de las hojas de tabaco verde y los primeros estudios del alcaloide se iniciaron con las investigaciones de Orfila en 1843 y por Langley y Dickinson en 1889 quienes observaron la acción específica de la nicotina sobre los ganglios autónomos.

La nicotina es una molécula pequeña (162 Dalton). Como indica su nombre químico, (S)-3-(1-metilpirrolidin-2il) piridina, contiene un anillo piridínico y otro pirrolidínico ambos con una amina terciaria. Los dos anillos tienen diferentes constantes ácidas de disociación con un pK_a de 8.0-8.5. La acidez del humo del cigarro (pH=5.5-6.0) impide que se absorban dosis significativas de nicotina por la mucosa oral. Sin embargo, en el medio más alcalino del alveolo pulmonar (pH 7.4) una de cada tres moléculas de nicotina no está ionizada y por lo tanto puede atravesar membranas biológicas. El contenido medio de nicotina en un cigarrillo es de 10-14 mg y solamente el 10% llega a la circulación sistémica alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 300-500 nM. (12)

La nicotina fue identificada como una droga causante de dependencia en los años setenta del pasado siglo. Anteriormente la mayoría de los organismos científicos consideraban el tabaquismo como un hábito y no como una adicción. En las últimas décadas se han acumulado los conocimientos sobre la dependencia del tabaco y en la actualidad se reconoce ampliamente que la principal causa de ella es la nicotina.

La absorción de la nicotina en el organismo humano y su eliminación son pH dependientes. Cuando se absorbe a través de la mucosa oral (pipas, puros, chicles de nicotina) necesita un ambiente alcalino y cuando lo hace a través de los alvéolos (pulmonares) lo hace en medio ácido.

Desde la sangre periférica la nicotina actúa sobre diversos órganos y sistemas.

La nicotina tiene su efecto principal en el sistema nervioso central donde actúa sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. Se une a los receptores de acetilcolina nicotínicos de los cuerpos celulares del área del tegmento ventral que inician los potenciales de acción en neuronas dopaminérgicas con proyecciones que van a parar al núcleo accumbens. Esta liberación de dopamina en el *nucleus accumbens* proporciona a la nicotina sus propiedades gratificantes y causa la dependencia. (13)

En el sistema cardiovascular la nicotina produce vasoconstricción periférica, incremento de la frecuencia cardiaca y aumento de la presión arterial. Además de ello

su acción nociva sobre el endotelio vascular produce un notable número de complicaciones.

En aparato digestivo puede producir: náuseas, vómitos, diarreas e hipersalivación.

Sobre el sistema endocrino y metabólico aumenta la liberación de: GH, Cortisol, ACTH, ADH, igualmente incrementa el metabolismo graso y el gasto energético.

Las acciones de la nicotina sobre el sistema nervioso central producen liberación de epinefrina y norepinefrina, liberación de vasopresina y liberación de β -endorfinas. Por otro lado se estima que la inducción de dependencia se debe a la acción de la nicotina sobre el *nucleus ceruleus* y el sistema dopaminérgico mesolímbico. (13)

Hay que tener en cuenta que el sistema mesolímbico es el encargado de regular las sensaciones placenteras del organismo y la acción de distintas sustancias sobre él produce un incremento de la sensación de placer lo que origina que se desencadene una avidez por la readministración de estas sustancias. Esta es la base de la creación del mecanismo de dependencia y es por lo que cuando un fumador dependiente de la nicotina deja de administrarse una cantidad suficiente como para mantener unas concentraciones plasmáticas constantes de esta droga, sufre un síndrome de abstinencia.

Por todo esto las organizaciones científicas de mayor prestigio, entre ellas la OMS, coinciden en señalar a la nicotina como la droga causante de la dependencia que crea el tabaquismo y como uno de los factores más importantes de mantenimiento de consumo del tabaco entre los fumadores que quieren dejar de serlo. (14)

La nicotina actúa sobre el receptor nicotínico que ha sido aislado, analizado y caracterizado. La respuesta a la activación del receptor consiste en el aumento de la permeabilidad iónica para cationes monovalentes y divalentes de diámetro inferior a 8 \AA provocando así el potencial postsináptico excitador. El sitio de reconocimiento del ligando y el canal iónico forman una unidad funcional, o complejo macromolecular, de manera que cuando se activa el receptor el resto de la molécula sufre un cambio conformacional que origina la apertura del canal y el paso de iones en función del gradiente que exista a ambos lados de la membrana. La respuesta a la activación nicotínica se caracteriza por una iniciación rápida y una duración corta.

La nicotina, estimula inicialmente los receptores nicotínicos ganglionares tanto simpáticos como parasimpáticos; pero el estímulo va seguido de su bloqueo

deprimiendo por compoto la actividad ganglionar. Es, precisamente, esta actividad dual de excitación y parálisis, y en dos sistemas que frecuentemente ejercen acciones contrapuestas, lo que hace de la nicotina una sustancia de conducta difícilmente predecible. En conjunto la acción cardiovascular suele ser de carácter estimulante, con hipertensión y taquicardia a menos que surjan efectos vagales y a nivel digestivo y glandular la acción predominante es parasimpática con aumento del peristaltismo y de las secreciones. La misma respuesta bifásica se observa a nivel de receptores nicotínicos de la medula suprarrenal. Estimula también receptores sensoriales de diverso tipo: mecanorreceptores, quimiorreceptores, receptores térmicos, dolorosos, aferentes vegetativos. En el sistema nervioso central produce efectos estimuladores (vómitos, diarrea, náuseas, estimulación respiratoria) seguidos de depresión. (15)

Farmacocinética

La absorción de la nicotina en el organismo humano por vía bucal y su eliminación son pH dependientes. Cuando se absorbe a través de la mucosa bucal (pipas, puros, chicles de nicotina) necesita un ambiente alcalino y cuando lo hace a través de los alvéolos (pulmonares) lo hace en medio ácido.

Se metaboliza en el hígado y en menor cantidad en riñón y pulmón. El principal metabolito de la nicotina es la cotinina, que es fácilmente detectable en sangre, saliva y orina tanto de fumadores activos como pasivos. Desde la sangre periférica la nicotina actúa sobre diversos órganos y sistemas.

La nicotina se absorbe bien a través del tubo digestivo, por el pulmón y por la piel. Absorbida a través de la mucosa bucal apenas tarda 7-10 segundos en llegar a los centros cerebrales superiores. La absorción de la nicotina tiene lugar también en la mucosa faringea y en pulmón dependiendo del pH del humo de la combustión. El humo del cigarrillo tiene un pH ácido y la nicotina se establece fundamentalmente en bronquios y pulmón mientras que el pH del humo producido por la combustión del cigarro puro y la pipa es alcalino y la nicotina se absorbe más a través de la mucosa bucal.

Las concentraciones plasmáticas de nicotina se incrementan cuando el humo de combustión del tabaco se aspira en inhalaciones profundas y varían considerablemente en función del tiempo. A los 5 minutos de finalizar el acto de fumar la concentración de nicotina en plasma de un fumador crónico es de 40-50 ng/ml, produciéndose un descenso apreciable durante los siguientes 30 minutos a 10 ng/ml manteniéndose esta concentración hasta los 60 minutos. A partir de 120 minutos la

concentración plasmática de nicotina es similar a la que se produce cuando un fumador está en estado de necesidad de fumar, es decir, 1-8 ng/ml.

La fijación de la nicotina a las proteínas plasmáticas es muy baja (5%). Se metaboliza en un 80%, tiene una semivida de eliminación de 2 horas y se elimina por la orina y por la leche materna.

Intoxicación

La dosis tóxica aproximada en el hombre administrada por vía intravenosa es de 40-60 mg.

La intoxicación aguda por nicotina produce: náuseas, vómitos, sialorrea, temblor, diarrea, mareo, sudoración fría y confusión mental. También pueden aparecer: lipotimias, hipotensión, con taquicardia y problemas respiratorios.

La intoxicación crónica corresponde por un lado a la dependencia de la nicotina por sí misma y por otro a la acción lesiva que origina la combustión del tabaco: cáncer pulmonar, EPOC, arteriopatías periféricas, enfermedad coronaria, etc.

7.- El fenómeno de la dependencia.

La nicotina es la principal responsable del síndrome de dependencia en el fumador.

En grandes fumadores se produce una dependencia nicotínica tan severa que necesitan mantener las concentraciones plasmáticas de nicotina dentro de un margen determinado para evitar que aparezca la situación desagradable que conlleva el síndrome de abstinencia.

La mayor parte de los síntomas de abstinencia tabáquica son de corta duración. Es típico que alcancen un máximo en los primeros días tras dejar de fumar y que vuelvan a unos valores basales en un plazo de 2 a 4 semanas. La excepción son el hambre y el deseo imperioso de fumar. La sensación de hambre continua hasta que se estabiliza el peso corporal y el deseo imperioso de fumar puede persistir durante muchos meses después de dejar el tabaco.

Los fumadores con mayor dependencia tienden a experimentar más síntomas de abstinencia. Además los fumadores con más alto grado de dependencia de la nicotina

son los que tienen un deseo de fumar más intenso y un mayor deterioro del afecto.
(17)

8.- Efectos nocivos del tabaquismo.

Aunque no es el objetivo principal de este trabajo resulta imposible tratar del tabaquismo sin citar los peligros que supone para la salud y que por otra parte son el motivo fundamental de que se hayan realizado innumerables investigaciones enfocadas a lograr su tratamiento de forma eficaz y segura.

Ya en 1910, Francisco Carbonell y Solés publicaba un delicioso artículo en la revista barcelonesa “El criterio católico en las ciencias médicas” en el que entre otras cosas decía “Los peligros del tabaco no han sido ni son conocidos todavía en toda su magnitud. Eso desde el punto de vista estrictamente científico. Muy diferentemente sucede dentro de la esfera de conocimientos populares; todavía se reirán por mucho tiempo los fumadores de la pretendida inocuidad del tabaco, o cuando menos encontrarán aun motivos de indulgencia por virtud del uso de boquillas o de la abstención de inhalar el humo profundamente. Y no obstante, no hay sino motivos, no solo para no *fumar* sino para oponerse a que a uno le *perfunen* sin defensa posible en donde quiera que cada individuo hace lo que *malamente quiere*: pues ni eso está exento de perjuicio”. No cabe más clarividencia en estas afirmaciones hechas ya hace más de un siglo. (18)

Hoy en día sabemos que el tabaquismo es la causa evitable más frecuente de muerte prematura en los países desarrollados produciendo alrededor de 6 millones de muertes anuales en todo el mundo.

El tabaquismo no solo causa aumento en los índices de mortalidad sino también en los de morbilidad. Los fumadores padecen más frecuentemente procesos morbosos crónicos y agudos que los no fumadores. El tabaquismo es la primera causa de cáncer y produce el 30% de todas las muertes relacionadas con él de las que algo más de la mitad son producidas por cáncer de pulmón.

La tasa de absentismo laboral y escolar así como la utilización de los servicios públicos de salud es siempre mayor para los fumadores que para los no fumadores.

Actualmente está suficientemente demostrada la asociación del tabaco con diversas enfermedades respiratorias (enfisema, bronquitis crónica, cáncer de pulmón y EPOC).

Como es imposible describir todas las enfermedades y complicaciones que causa el tabaquismo nos centraremos de forma especial en las alteraciones cardiovasculares ya que son unas de las mejor estudiadas y de las que más muertes prematuras producen.

Enfermedades cardiovasculares

Hay evidencias muy claras de que el tabaquismo es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. También numerosos estudios realizados indican que dejar de fumar produce una notable mejoría en la salud cardiovascular. Igual de importante que tratar la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial como factores de riesgo de enfermedad coronaria es abordar el tabaquismo como factor crucial en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. Mientras que los primeros de estos trastornos son abordados a menudo por los clínicos, la detección sistemática del tabaquismo y ofrecer el adecuado tratamiento son acciones que frecuentemente pasan inadvertidas.

Hay diversas vías por las que el tabaquismo contribuye a la patogenia de los episodios cardiovasculares agudos. Entre ellos se encuentran el aumento de la activación plaquetaria que conduce a un estado de hipercoagulabilidad, la disminución del aporte de oxígeno, la vasoconstricción coronaria y el aumento del trabajo miocárdico. Los componentes del humo del tabaco inducen también disfunción endotelial, aumentan la trombogenicidad de la sangre, potencian la respuesta inflamatoria, causan estrés oxidativo y afectan negativamente el perfil lipídico, condicionando un aumento del desarrollo de aterosclerosis.

La evidencia indica que el tabaquismo causa una disfunción de las células endoteliales. El tabaquismo se asocia a una atenuación de la vasodilatación dependiente del endotelio lo que se produce independientemente de que haya o no una enfermedad coronaria. Un mecanismo a través del cual el tabaquismo afecta a la vasodilatación es la biosíntesis de óxido nítrico. Se cree que el tabaquismo reduce la producción basal de óxido nítrico con lo que contribuye a reducir la vasodilatación.

La presencia de factor tisular (TF) parece contribuir a la formación del trombo. Los fumadores presentan una concentración de TF significativamente superior a la de los no fumadores y las cifras de TF circulante aumentan de manera significativa a las dos horas después de fumar tan solo 2 cigarrillos.

Los fumadores tienen un recuento leucocitario superior al de los no fumadores y los ex fumadores. El recuento leucocitario elevado se ha asociado a un mayor riesgo complicaciones cardiovasculares.

El tabaquismo causa una lesión oxidativa. Los estudios que han valorado la hiperoxidación lipídica han demostrado que es significativamente mayor en los fumadores que en los no fumadores.

Además de inducir alteraciones fisiológicas, el tabaquismo es un factor de riesgo para variables de valoración duras, como la aparición de angina e infarto de miocardio. El estudio INTERHEART aportó una evidencia indicativa del riesgo de infarto de miocardio no mortal asociado al tabaquismo. (19) En las conclusiones de este estudio se cita como el tabaquismo activo se asocio a un aumento de 3 veces en las probabilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio no mortal en comparación con los no fumadores. El efecto del tabaco sobre el riesgo fue mayor en los fumadores más jóvenes (edad < 40 años). El tabaquismo está relacionado también con un aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca.

El tabaquismo pasivo es también un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular ya que contribuye al deterioro de la función plaquetaria y endotelial, aumenta la rigidez arterial, el estrés oxidativo y la inflamación y acelera la aterosclerosis. En los no fumadores expuestos al humo del tabaco el riesgo de enfermedad coronaria aumenta en un 25-30%.

Además de su efecto adverso en la enfermedad coronaria el tabaquismo daña las arterias periféricas. De hecho, el tabaquismo es un factor de riesgo de enfermedad vascular periférica más potente que para la enfermedad coronaria. Se ha demostrado una asociación similar para la importancia del tabaquismo como factor de riesgo para el aneurisma aórtico. (20)

La enfermedad vascular periférica se manifiesta a menudo tardíamente, con frecuencia cuando aparecen síntomas como la claudicación intermitente. Las probabilidades de desarrollar una enfermedad vascular periférica asintomática aumentan al triple en los fumadores activos actuales en relación a los no fumadores. Aunque este riesgo no revierte por completo, en los ex-fumadores se reduce aproximadamente a la mitad del existente en los fumadores activos. El tabaquismo acelera también la progresión de la enfermedad vascular periférica de tal manera que los fumadores con este trastorno tienen una tasa de amputaciones que duplica la de

los no fumadores y es más probable que experimenten un fallo del injerto de derivación arterial periférica. (21)

El tabaquismo contribuye a producir un 12-14% del total de las muertes por ictus, al causar un aumento de la trombogenicidad y de la aterosclerosis de manera similar a la enfermedad coronaria. En los pacientes con un ictus establecido, el tabaquismo aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el ictus.

Al igual que el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia son importantes factores de riesgo para la enfermedad coronaria. Hay considerables evidencias de que el tratamiento de estos trastornos de forma aislada reduce el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, el tabaquismo tiene una interacción multiplicadora con esos factores de riesgo. Por ejemplo, si un individuo no presenta factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una evaluación basal, el riesgo ajustado por la edad respecto a la aparición de un episodio cardíaco en un periodo de 10 años es de alrededor del 2.3%. El tabaquismo, por si solo, aumenta a casi el doble el riesgo de enfermedad coronaria. Cuando existe otro factor de riesgo (por ejemplo, hipertensión o hiperlipidemias) el riesgo de enfermedad coronaria aumenta en 4 veces (10.3%). Si se presentan los tres factores, el riesgo ajustado por la edad respecto a la aparición de un nuevo episodio cardíaco en un periodo de 10 años es de casi un 19%, lo cual representa un aumento de riesgo de 8 veces en relación al de una persona sin estos factores de riesgo.

En nuestro país los resultados del estudio ZACARIS demostraron que el 39.4% de la incidencia ajustada por enfermedad coronaria en varones es atribuible al tabaquismo, siendo este el segundo factor de riesgo cardiovascular tras el sobrepeso, al que se atribuyó el 42.5% de los casos. (22)

Hay evidencia clara de que los fumadores que consumen un mayor número de cigarrillos presentan un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular. En comparación con los no fumadores el riesgo relativo de enfermedad mortal en los fumadores aumenta con el consumo diario de cigarrillos y se observa un patrón similar en el riesgo relativo de angina. El riesgo de infarto de miocardio no mortal aumenta también con los incrementos de consumo diario. Sin embargo, los individuos que fuman un menor número de cigarrillos también están en riesgo. Las tasas de consumo diario más bajas (como menos de 5 cigarrillos) se asocian, de todos modos, a un aumento de riesgo de mortalidad relacionada con la enfermedad coronaria. En los fumadores se

ha observado también que esta relación dependiente de la dosis predice las tasas de aneurismas de la aorta abdominal y de ictus.

De la misma forma que el tabaquismo contribuye a producir toda una gama de enfermedades vasculares, dejar de fumar aporta beneficios para la salud tanto a corto como a largo plazo. Es característico que los beneficios fisiológicos a corto plazo se pongan de manifiesto en 24 horas (reducción de las concentraciones de carboxihemoglobina). La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye rápidamente en las dos semanas siguientes al abandono del tabaco. Dejar de fumar está relacionado también con una disminución significativa del volumen plaquetario medio, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento del cAMP (asociado a una inhibición de la actividad plaquetaria). Cabe prever estos cambios dentro de un plazo de 4 semanas tras dejar de fumar.

También a largo plazo se producen importantes beneficios al dejar de fumar. Con la abstinencia tabáquica el riesgo de infarto de miocardio se reduce a la mitad en pocos años. (19) En los pacientes con una enfermedad coronaria previa, esta reducción del riesgo es aun más rápida. Dejar de fumar tras una revascularización coronaria *per cutanea* o un injerto arterial coronario aumenta de forma significativa la supervivencia a largo plazo. (23)

Las intervenciones ambientales pueden reducir también la incidencia de infarto agudo de miocardio. Un estudio de este tipo mostró una reducción del 23 % en las hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio tras la introducción de una política de ausencia de tabaco en toda una ciudad. (24)

Otras enfermedades

El tabaco es un factor de riesgo para padecer cáncer de: vías respiratorias, vejiga, riñón, cavidad nasal, paranasal y sinusal, labios, lengua, laringe, faringe, esófago, estómago, cérvix, hígado, páncreas y leucemia mieloide aguda.

Los problemas de salud que produce el tabaco son similares en hombres y mujeres incluyendo entre ellos bronquitis crónica, enfisema, enfermedades cardiovasculares infertilidad y cáncer. Sin embargo hay algunas características diferenciales por lo que respecta a los daños en las mujeres que conviene resaltar.

En las mujeres el tabaco produce complicaciones en el embarazo y en el postparto que pueden afectar al feto y a los niños que viven en el mismo domicilio. (25) (26)

Las mujeres son más proclives a desarrollar cáncer de pulmón por el tabaco que los hombres lo que puede ser debido a factores bioquímicos y genéticos. Las mujeres tienen una mayor expresión del receptor a péptido liberador de gastrina que se localiza en el brazo largo del cromosoma X y cuya expresión se induce más por parte de la nicotina. También en las mujeres está presente con mayor frecuencia una variación genética del CYP2A6 que conduce a una metabolización más rápida de la nicotina y una mayor producción de nitrosaminas que en el hombre. (27)

9.- Tratamiento farmacológico de la adicción al tabaco

9.1 Fármacos de primera línea

9.1.1.- Tratamientos de sustitución de la nicotina (TSN)

La terapia sustitutiva o de reemplazo se basa en la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos, en cantidad suficiente para reducir los síntomas de abstinencia nicotínica, pero insuficiente para crear dependencia.

La nicotina es un agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos situados fundamentalmente en ganglios autónomos, medula adrenal, placa neuromuscular y sistema nervioso central (SNC). La nicotina es la responsable de la dependencia al tabaco de los fumadores posiblemente a través de dos mecanismos diferentes. A dosis bajas produce un efecto estimulante en el cortex a través del *locus cerúleus*, con incremento del estado cognitivo y de alerta. A dosis superiores parece dar lugar a un "efecto de recompensa" originado en el sistema límbico.

La interrupción brusca del tabaco, tras un periodo prolongado de uso, da lugar a un síndrome de abstinencia característico que incluye síntomas como: disforia, insomnio, irritabilidad, enfado, ansiedad, dificultad de concentración, agitación, bradicardia y aumento del apetito con incremento de peso.

La administración de nicotina ejerce unos efectos similares a los producidos por el tabaco y proporciona a los que desean dejar de fumar, la cantidad de nicotina suficiente para reducir la aparición de los síntomas de abstinencia. El tratamiento debe

implicar una reducción progresiva de la dosis hasta que pueda suprimirse la nicotina sin que se produzca el síndrome de abstinencia. (28) (29)

Actualmente se dispone de diferentes formulaciones que facilitan la administración de nicotina y en el mercado español se encuentra en forma de comprimidos para chupar, parches y chicles. Ninguna de estas formulaciones ha demostrado suficientemente ser más eficaz que las otras. (30) La elección del producto puede dejarse, en gran parte, en manos del fumador, pero el clínico puede orientar esta decisión basándose en el grado de dependencia del fumador. Por ejemplo, un chicle de nicotina de 4 mg es ventajoso en comparación con un chicle de 2 mg en fumadores con una alta dependencia. Un fumador de alta dependencia se define como una persona que fuma el primer cigarrillo del día en un plazo de 30 minutos después de despertarse. (31)

Los chicles liberan la nicotina uniformemente durante el tiempo de la masticación y esta se absorbe rápidamente. La cantidad total de nicotina liberada depende de la intensidad de la masticación y del tiempo. Tras la masticación de un chicle de 2 mg se obtiene una concentración plasmática máxima (C_{max}) de nicotina de 6.4 ng/ml al cabo de 25-30 minutos (t_{max}). Esta concentración es entre 2 y 5 veces inferior a la que se produce tras fumar un cigarrillo.

Los comprimidos de 1 mg. para chupar producen una C_{max} de nicotina plasmática de 10.6 ng/ml al cabo de 45 minutos lo que viene a ser entre 2-3 veces inferior a la que produce fumarse un cigarrillo.

Con los parches la nicotina atraviesa fácilmente la piel y es absorbida rápidamente con una biodisponibilidad del 68-90%. Los parches producen una liberación sostenida de nicotina durante unas 16 horas. La concentración plasmática va aumentando progresivamente hasta dar lugar a una C_{max} de 5-17 ng/ml al cabo de 5 -10 horas (t_{max}). Los parches transdérmicos liberan 15 y 22 mg de nicotina al día dependiendo del tipo de parche. La nicotina se va absorbiendo gradualmente y las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente durante 6-10 horas, permanecen en el equilibrio estacionario durante 7-8 horas y se van reduciendo durante las últimas 6 horas. Hay un factor de 2-3 de variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de nicotina que se alcanzan dependiendo de la variabilidad del aclaramiento de nicotina. Las concentraciones plasmáticas medias de nicotina que se alcanzan con los parches son considerablemente más bajas que las que alcanzan los muy fumadores. La absorción transdérmica de nicotina puede modificarse por el flujo sanguíneo cutáneo y

por lo tanto los fármacos que producen vasoconstricción o vasodilatación, el ejercicio físico y la temperatura de la piel pueden variar ampliamente las cifras de absorción de la nicotina cuando se emplea esta forma de administración.

La nicotina se metaboliza intensamente en el hígado dando lugar a más de 20 metabolitos diferentes que se eliminan por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de nicotina y sus metabolitos en función del grado de afectación renal. En pacientes con insuficiencia hepática leve no se modifica sensiblemente la farmacocinética de la nicotina pero con insuficiencia moderada o grave el aclaramiento se encuentra disminuido.

Independientemente de la forma de administración que se emplee la dosificación de nicotina debe adaptarse a las necesidades de cada individuo y suele estar en función del grado de dependencia y de la cantidad de cigarrillos que estaba acostumbrado a fumarse al día.

Si se utilizan chicles es recomendable comenzar el tratamiento con los que contienen 2 mg de nicotina administrando un chicle cada vez que el paciente sienta la necesidad de fumar. En el caso de que la administración de 15 chicles al día no sea suficiente, o se fumen más de 20 cigarrillos al día, será necesario utilizar las formulaciones de 4 mg. La dosis diaria suele estar comprendida entre 8-12 chicles llegando hasta un máximo de 25 pero durante la fase inicial de la deshabituación se recomienda no superar los 15 chicles diarios.

La duración del tratamiento también es variable, aunque debe seguirse por lo menos durante un periodo de tres meses, tras los cuales debe comenzarse a reducir paulatinamente el número de chicles diarios pero nunca suspenderlos bruscamente por que el paciente puede recaer. Cuando se llega a la administración de 1 ó 2 chicles al día puede suprimirse el tratamiento.

Es muy importante utilizar bien el chicle para obtener buenos resultados. El fumador debe sustituir cada cigarrillo por un chicle introduciéndolo en la boca y masticando hasta sentir un fuerte sabor lo que indica que ha comenzado a liberarse la nicotina por la masticación. Posteriormente debe dejar de masticar hasta que el sabor fuerte desaparezca de la boca lo que quiere decir que la nicotina que se había liberado del chicle ya ha sido absorbida por la mucosa bucal. Este proceso debe repetirse hasta que se libere toda la nicotina que contenía el chicle. De esta forma se obtienen unas concentraciones plasmáticas que oscilan entre 5 y 10 mcg a los 15-30 minutos dependiendo de si se han utilizado chicles de 2 o 4 mg de nicotina.

El paciente debe utilizar un chicle cada hora durante el tiempo en que esté despierto con lo que se consiguen concentraciones plasmáticas mantenidas de nicotina y no se produce síndrome de abstinencia.

Cuando se utilizan comprimidos, las dosis pueden también variar según las características de cada paciente pero en general las dosis necesarias son muy similares a las que se han citado para el caso de los chicles.

Por lo que respecta a los parches se suele comenzar el tratamiento con un parche diario de 15 mg. La duración del tratamiento suele ser también de tres meses en los pacientes que fumaban más de 20 cigarrillos al día y de unas 8 semanas en los que tienen una dependencia menor. Al cabo de este tiempo debe comenzarse con una reducción paulatina pasando a administrar un parche diario de 10 mg durante 2-4 semanas y posteriormente se aplicará un parche diario de 5 mg durante otras 2-4 semanas.

No es aconsejable la utilización del TSN durante un periodo superior a los 6 meses, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden necesitar continuar utilizándolo durante más tiempo. Un 5 % de los pacientes que inician el tratamiento puede continuar empleándolo hasta 1 año. (32). Los pacientes que utilizan este tipo de tratamiento durante más tiempo son habitualmente fumadores con una alta dependencia por lo que puede ser necesario un tratamiento a largo plazo para mantener una abstinencia prolongada. Este uso a largo plazo no se ha asociado a una disminución de su seguridad.

Hay ensayos clínicos que demuestran como la duración del tratamiento con parches de nicotina puede estar relacionada con la ganancia de peso que se produce al dejar de fumar. Pacientes tratados durante 24 semanas con TSN transdérmico experimentan una menor ganancia de peso que los pacientes que son tratados durante 8-12 semanas. (33)

El paciente tiene que dejar de fumar completamente durante el tratamiento de suplencia con nicotina porque si no lo hace la elevación de las concentraciones plasmáticas de nicotina pueden producir reacciones adversas importantes.

En un metaanálisis que incluye 123 estudios con por lo menos 6 meses de seguimiento se llega a la conclusión de que la Odds ratio (OR) (CI =95%) a favor del TSN para dejar de fumar es de 1.77 (1.66-1.88) en relación con grupos control. (31)

Los TSN pueden causar reacciones adversas relacionadas con los efectos farmacológicos de la nicotina o con los efectos de abstinencia relacionados con el abandono del hábito de fumar. Algunos de los síntomas que se han notificado en pacientes con TSN como: depresión, irritabilidad, nerviosismo, inquietud, mal humor, ansiedad, somnolencia, pérdida de concentración, insomnio etc., pueden estar relacionados con el síndrome de abstinencia asociado al abandono del hábito de fumar.

Otras reacciones adversas que se pueden presentar son:

Digestivas: Entre el 20 y 40% de los pacientes pueden presentar: dispepsia, náuseas, vómitos o hiperacidez gástrica. Menos frecuente es la aparición de sequedad de boca, anorexia, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia o hipo.

Neuro/psicológicas: mareos (3-9%), cefalea (17-29%), insomnio (3-23%), disminución de la concentración (1-3%) e irritabilidad.

Cardiovasculares: Se han descrito casos de hipertensión arterial y edemas. En ocasiones (0.1-1%) se pueden producir palpitaciones y menos frecuentemente arritmias (<0.1%).

Las reacciones adversas que se producen con el TSN dependen sobre todo de la vía de administración. Con los chicles y los comprimidos para chupar se han descrito síntomas de irritación faríngea y sequedad de boca. Más raramente pueden aparecer: hipersalivación, glositis, estomatitis, periodontitis, faringitis, esofagitis y dolor en los músculos de la mandíbula. En general, es excepcional que los pacientes se vean obligados a interrumpir el tratamiento a causa de reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes con los parches son las que tienen lugar en el sitio de la aplicación incluyendo erupción transitoria, picor, sensación de quemazón, hormigueo, insensibilidad, hinchazón, dolor y urticaria. La inmensa mayoría de estas reacciones no tiene importancia y se solucionan rápidamente con la retirada del parche.

En principio, el TSN no debe interrumpirse bruscamente porque puede aparecer un síndrome de abstinencia similar al que se produce cuando se deja de fumar. Por este motivo conviene suspender gradualmente la administración de nicotina y no interrumpir completamente todo el tratamiento hasta que no se tenga la seguridad de que no se va a producir un síndrome de abstinencia.

El TSN no elimina completamente los síntomas del síndrome de abstinencia porque las distintas formulaciones de administración no reproducen las concentraciones tan altas y tan rápidas de nicotina, que se obtienen cuando se fuma un cigarrillo.

A pesar de que la nicotina tiene un efecto vasoconstrictor no se han descrito complicaciones ni frecuentes ni graves en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. (34)

De todas formas conviene vigilar especialmente y extremar las precauciones en pacientes con: insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica como: infarto de miocardio reciente o angina de pecho, ictus y enfermedades vasoespásticas como: tromboangeitis obliterante, angina de Prinzmetal o enfermedad de Raynaud. Debido al efecto vasoconstrictor, ya citado, de la nicotina, conviene vigilar la presión arterial en pacientes hipertensos porque podría producirse un incremento de la presión en cuyo caso habría que interrumpir el tratamiento. En conjunto el beneficio que supone dejar de fumar es muy superior al riesgo que puedan correr los pacientes con TSN.

El TSN no incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón. (35) Tampoco supone un riesgo añadido ni para las mujeres embarazadas ni para el feto. (36)

El humo del tabaco puede comportarse como un inductor enzimático debido probablemente a los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se generan durante la combustión. Al inducir el metabolismo se puede producir una reducción de los efectos farmacológicos de diversos medicamentos por lo que es probable que un paciente que fume esté recibiendo dosis más elevadas de lo habitual pero necesarias para que esté compensado. Si el paciente deja de fumar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos pueden incrementarse y producir efectos tóxicos por lo que puede ser necesario reajustar las dosis de: anticoagulantes orales, benzodiazepinas, cafeína, clorpromazina, dextropropoxifeno, estrógenos, fenacetina, fenazona, flecainida, flufenazina, haloperidol, imipramina, lidocaína, olanzapina, pentazocina, ritonavir o teofilina. Estos efectos inductores enzimáticos no se han observado cuando se administra la nicotina en forma de preparados para la deshabituación tabáquica por lo que durante el tratamiento de sustitución también puede ser necesario reajustar las dosis de los fármacos citados.

En pacientes diabéticos fumadores existe la posibilidad de que se produzca una disminución del efecto antidiabético de la insulina, debido probablemente al aumento de las concentraciones de catecolaminas que se oponen al efecto hipoglicemiante y a la disminución de la absorción subcutánea de insulina por vasoconstricción periférica.

Los pacientes fumadores suelen requerir una dosis de insulina del 15-30 % mayor para controlar su glucemia. Al dejar de fumar puede ser necesario realizar una reducción de las dosis de insulina.

Los distintos productos que se utilizan como TSN pueden asociarse de forma segura y su uso combinado se relaciona con un aumento de las probabilidades de dejar de fumar en comparación con las pautas que utilizan un solo producto (OR = 1.42; IC del 95%, 1.14- 1.76) Además los parches de dosis más altas aportan un beneficio terapéutico modesto respecto a los de dosis estándar.

El uso de los distintos sistemas de administración que se utilizan en el TSN conduce a la obtención por parte del fumador de unas concentraciones plasmáticas de nicotina que oscilan entre el 30 y el 50% de las concentraciones que se alcanzan mediante el consumo de cigarrillos. Además el TSN evita los efectos del alquitrán, monóxido de carbono, las sustancias oxidantes y demás tóxicos presentes en el humo del cigarrillo. Diversos estudios demuestran que la exposición a nicotina como TSN tiene un riesgo menor de producción de infarto de miocardio que el consumo de cigarrillos y además en comparación con grupos control de no fumadores no se incrementa el riesgo de padecer esta complicación. (37)

La utilización de TSN en pacientes de alto riesgo (mujeres embarazadas, pacientes con cardiopatía isquémica o con arritmias graves, niños o ancianos, etc.) debe ser valorada cuidadosamente teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y la posibilidad de que el fumador abandone el consumo de tabaco sin la utilización del TSN.

Otro de los posibles riesgos a tener en cuenta cuando se utiliza el TSN es el desarrollo de dependencia. Se han descrito pocos casos debido posiblemente a que las concentraciones de nicotina que se alcanzan son bajas, el fumador tiene la percepción de que está utilizando un tratamiento para dejar de fumar y porque el grado de satisfacción con el TSN es mucho menor que el que se obtiene con el cigarrillo.

El TSN ha supuesto un notable avance en el tratamiento del tabaquismo. Sin embargo, para mejorar los resultados que produce es necesario profundizar en algunos aspectos como:

a) Optimización de la dosificación. Estudios diseñados par valorar distintas dosis de nicotina han puesto en evidencia una mayor tasa de éxitos cuanto más alta era la dosis utilizada y más prolongado era el tiempo de utilización.

b) Individualización de los tratamientos. Antes de iniciar uno u otro tipo de TSN se deben valorar las características de cada fumador, concentraciones de nicotina y cotinina en sangre periférica y orina, concentración de monóxido de carbono en el aire espirado, identificación de los determinantes conductuales, etc. La valoración de todos estos aspectos puede indicar eficazmente cual será la dosis y el tipo de TSN que se debe utilizar en un paciente concreto.

c) Utilización de diferentes tipos de TSN en un mismo paciente. Hay estudios que demuestran que la utilización de dos tipos diferentes de TSN, uno como medio de liberación rápida de nicotina (chicle) y otro como medio de liberación constante de nicotina (parche) en un mismo paciente puede mejorar el porcentaje de éxitos a corto medio y largo plazo sin incrementar sensiblemente la producción de reacciones adversas. (38)

Presentación y nombres comerciales: En España, actualmente, se dispone de nicotina para el TSN con el nombre de “nicorette” comercializado por Mcneil en formulaciones de chicle y parches transdérmicos con distintas dosificaciones, “nicotinell” comercializado por Novartis en formulaciones de comprimidos para chupar, chicles recubiertos y parches transdérmicos también con diversas dosificaciones y NiQuitin (GSK) en forma de comprimidos para chupar con 1.5 o 4 mg de nicotina.

9.1.2.- B U P R O P I O N

Bupropion se introdujo en Estados Unidos como antidepresivo atípico en 1985 y en 1986 fue retirado del mercado debido a que producía una alta incidencia de episodios convulsivos, fundamentalmente en pacientes bulímicos. En 1989 volvió a aprobarse su utilización fijándose una dosis máxima de 450 mg/día. En 1997 fue aprobado por la FDA como fármaco antitabaco.

Estructura química

Bupropion (anfebutamona) es un antidepresivo del grupo de las aminocetonas, de estructura monocíclica, relacionado con las feniletilaminas cuya estructura química es (\pm) -1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil) amino]-1-propanona clorhidrato (Figura 1). No se asemeja a otros antidepresivos como los tricíclicos, tetracíclicos, o inhibidores de la recaptación de serotonina.

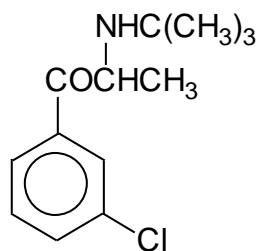


Figura 1. Estructura química de bupropion

Mecanismo de acción

Bupropion es un inhibidor relativamente débil de la recaptación de noradrenalina, serotonina (prácticamente sin afectarla) y dopamina, pero sin actividad inhibitoria sobre la monoaminoxidasa. Su mecanismo de acción antidepresivo es desconocido, al igual que el de la deshabituación tabáquica, pero se piensa que este último puede estar en relación con varios factores que pueden afectar las vías relacionadas con la adicción en el SNC como es el caso de:

1. Inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina sin modificar la recaptación de serotonina.(39)
2. Disminución de las descargas neuronales en el área tegmental ventral y en el *locus coeruleus*, ya que estas se activan en respuesta a situaciones de estrés como el síndrome de abstinencia a la nicotina.
3. Incremento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el *núcleo accumbens*, situación de vital importancia en el caso de la adicción a nicotina.
4. Posible antagonismo no competitivo de los receptores nicotínicos en los músculos y ganglios autónomos (40)

Farmacocinética

-Absorción: Tras la administración oral de 150 mg (comprimido de liberación prolongada) a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas ($\text{C}_{\text{máx}}$) de 100 nanogramos/ml a las 2,5 - 3 horas (t_{max}). Los valores de la exposición total al medicamento (AUC) y de la $\text{C}_{\text{máx}}$ de hidroxibupropion son aproximadamente 3

y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de bupropion. La $C_{\text{máx}}$ de treohidrobupropion es comparable a la $C_{\text{máx}}$ de bupropion, mientras que la AUC de treohidrobupropion es aproximadamente 5 veces mayor que la de bupropion. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropion y treohidrobupropion se alcanzan después de unas 6 horas de la administración de una dosis única. El estado de equilibrio estacionario de bupropion y sus metabolitos se alcanza en 5-8 días. Se desconoce cual es exactamente la biodisponibilidad absoluta; aunque al menos un 87% de la dosis es absorbida. La absorción oral no se modifica significativamente cuando se toma con alimentos.

- Distribución: Se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de 2.000 l. Bupropion, hidroxibupropion y treohidrobupropion se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente). Bupropion y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropion y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta.

- Metabolismo: se metaboliza ampliamente en el hígado, con formación de tres metabolitos activos farmacológicamente: hidroxibupropion y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropion y eritrobupropion. Los metabolitos activos se metabolizan a metabolitos inactivos y se excretan por vía renal.

Estudios *in vitro* indican que bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropion, principalmente por la CYP2B6 y, en menor medida, por CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1. Por el contrario, la formación de treohidrobupropion implica un proceso de reducción del carbonilo, en el cual no intervienen las isoenzimas del citocromo P450.

Bupropion e hidroxibupropion son inhibidores de la isoenzima CYP2D6. Tras la administración por vía oral de una dosis única de 150 mg, no hubo diferencia en cuanto a $C_{\text{máx}}$, semivida de eliminación, tiempo empleado en alcanzar la concentración máxima (T_{max}), AUC o CI de bupropion o de sus metabolitos principales entre fumadores y no fumadores. (Tabla II)

Se ha demostrado que bupropion induce su propio metabolismo en animales, después de administración subcrónica. En humanos, no hay evidencia de inducción enzimática en pacientes que reciben las dosis recomendadas de hidrocloruro de anfebutamona durante 10 a 45 días.

- Eliminación: Un 87% y 10% de la dosis radiactiva se recuperó en orina y heces, respectivamente. La fracción de la dosis que se excretó de forma inalterada fue sólo del 0,5%. Menos del 10% de esta dosis fue recogida en la orina en forma de metabolitos inactivos.

La semivida de eliminación de hidroxibupropion es de unas 20 horas. Las semividas de eliminación de treobupropion y eritrohidrobupropion son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente).

La biodisponibilidad relativa en voluntarios sanos se sitúa entorno al 50 %.

La eliminación de bupropion se realiza de forma bifásica, en las primeras 6 horas la concentración disminuye alrededor de 30%, mientras que la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 14 horas con dosis única y 31 horas con dosis múltiple. El aclaramiento medio es de 135 l/h. Posee un volumen de distribución amplio entre 1,4-3,2 l/kg, atraviesa la placenta y difunde de forma elevada a líquido cefalorraquídeo (LCR) Las concentraciones de bupropion y sus metabolitos son mayores en la leche materna que en el plasma motivo por el cual se recomienda no utilizarlo durante la lactancia.

Tabla II.- Parámetros farmacocinéticos tras la administración de 100 mg de bupropion de una formulación de liberación prolongada a voluntarios sanos, fumadores y no fumadores:

	Fumadores (n= 17)			No fumadores (n= 17)		
	Bupropion	HB	TB + EB	Bupropion	HB	TB + EB
C _{max} (ng/ml)	144 ± 28	430 ± 171	135 ± 33	143 ± 39	433 ± 162	150 ± 41
t _{max} (h)	3 ± 0,5	6,18 ± 1,65	5,47 ± 1,18	2,88 ± 0,5	7,71 ± 4,74	4,88 ± 1,17
AUC (ng x h/ml)	1164 ± 220	15239 ± 6337	569 ± 1688	1161 ± 292	16651 ± 5827	6685 ± 2412
t _{1/2} (h)	19 ± 5	22 ± 5	48 ± 15	18 ± 3	23 ± 7	47 ± 13

HB: hidroxibupropion, TB: treohidrobupropion, EB: eritrohidrobupropion. n: número de pacientes.

C_{max} : concentración máxima. t_{max} : tiempo en el que se alcanza la concentración máxima. AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo.

$t_{1/2}$: semivida de eliminación.

Estudios clínicos

1. Abstinencia tabáquica:

Entre otros, se han realizado dos estudios aleatorizados, doble ciego y de 12 meses de duración en los cuales se administró bupropion de liberación prolongada 300 mg/ día durante 7 o 9 semanas, tiempo recomendado de tratamiento para la deshabituación tabáquica. En el primero se comparó la eficacia de bupropion frente a placebo y en el segundo con el parche de nicotina en tratamiento individual, combinado y a su vez controlado con placebo. (41)

Los pacientes incluidos, 1500 en total, recibieron sesiones de asesoramiento individual de alrededor de 15 minutos de duración, con una periodicidad semanal durante el tratamiento y cada 1 a 6 meses durante el seguimiento, fumaban una media de 25 cigarrillos al día y estaban motivados para dejar de fumar, pero tenían como antecedente intentos anteriores infructuosos. Como criterios de exclusión se consideraron trastornos psiquiátricos (depresión o trastornos alimentarios) y síndromes convulsivos.

Se observaron tasas de abstinencia del consumo de tabaco (continua y puntual de siete días) significativamente mayores que placebo (30,3% vs 15,6%, $p < 0,002$) durante el tratamiento y en el seguimiento a los 6 y 12 meses. En uno de los ensayos las tasas de abstinencia puntual a los 12 meses fueron de 30,3% con bupropion y 15,6% con placebo. Por otra parte, bupropion produjo tasas de abandono tabáquico significativamente mayores ($p < 0,001$) que el parche de nicotina. Las tasas de abstinencia con terapia combinada de bupropion y parche de nicotina fueron ligeramente superiores a las obtenidas con bupropion solo, si bien es cierto que las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La combinación, con el parche de nicotina, fue superior a la monoterapia. (41)

Dosis de bupropion de 100-150 mg/ día fueron significativamente más eficaces que placebo en la deshabituación tabáquica, según los datos de abstinencia puntual

(desde las 6 semanas a los 12 meses), no obstante se produjeron mayores tasas de abandono con las dosis superiores de bupropion ($p < 0,05$). Los antecedentes de depresión mayor y alcoholismo no modificaron las tasas de abstinencia puntual. (42)

En general, y a grandes rasgos, puede aceptarse que bupropion muestra el doble de eficacia que el placebo y que es igualmente eficaz en hombres que en mujeres. (43)

2. Efectos sobre los síntomas de abstinencia:

Si bien es cierto, todos los pacientes experimentaron síntomas de abstinencia nicotínica significativos, estos fueron menos intensos tras el cese del consumo de tabaco en pacientes que recibieron tratamientos activos. El incremento de los síntomas de abstinencia fue significativamente menor en los tratados con 300mg/ día de bupropion que en los tratados con placebo durante la primera semana tras el abandono del tabaco, así como entre las semanas 2-6 del tratamiento y para los que recibieron la combinación de bupropion y parches de nicotina respecto a placebo. El uso de 100 mg/ día de bupropion se acompañó de una proporción significativamente mayor ($p < 0,05$) de síntomas de abstinencia. La monoterapia con parches de nicotina tuvo un efecto similar a los otros tratamientos activos.

Los pacientes que tomaron bupropion a largo plazo, comunicaron una menor incidencia de ansia por el tabaco que los que recibieron placebo entre las semanas 12-52 de tratamiento, así como una mucho menor tasa de recaídas ($p < 0,05$) (44)

3. Efectos sobre el peso corporal:

En comparación a placebo, el incremento medio de peso corporal fue significativamente menor en pacientes tratados con 300mg/ día de bupropion a corto plazo en abstinencia continua, lo que no se mantuvo a largo plazo. Los pacientes que recibieron bupropion junto con parches de nicotina tuvieron un incremento de peso corporal significativamente menor que los tratados con bupropion solo al final del tratamiento ($p = 0,003$). Sin embargo, cuando bupropion se administró durante 12 meses, el efecto en la reducción del incremento ponderal se mantuvo después de 6 meses de terminado el tratamiento, siendo mayor en las mujeres (45).

Contraindicaciones y precauciones

Bupropion está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos, trastornos alimentarios (bulimia o anorexia nerviosa), enfermedad bipolar, tumores del SNC, medicación concomitante con inhibidores de la MAO o consumo excesivo de alcohol en terapias de deshabituación de benzodiazepinas. El riesgo de convulsiones puede aumentar en todos ellos, se le ha relacionado con la dosis, y de forma especial, con la formulación de liberación no prolongada (46)

Se recomienda interrumpir la lactancia, ya que bupropion se excreta por la leche materna. Se debe valorar la relación riesgo beneficio de su empleo en embarazadas, debido a que no existen datos suficientes sobre los efectos que puede producir sobre el feto.

No se recomienda el uso de bupropion en menores de 18 años ya que no se ha evaluado su seguridad y eficacia en este grupo poblacional. Bupropion y sus metabolitos pueden acumularse en los ancianos. En los pacientes con disfunción hepática o renal se deben de utilizar dosis menores a las habituales. (47)

Reacciones adversas

Los efectos adversos mas frecuentes son el insomnio y la sequedad de boca, aunque también se pueden citar el estreñimiento y anorexia. Se dispone de escasa información sobre los efectos cardiovasculares de bupropion pero las cifras de tensión arterial durante el tratamiento pueden incrementarse, especialmente si existe el antecedente de hipertensión, por ello se recomienda monitorizar la tensión arterial en los sujetos que reciben bupropion.

Algunos efectos adversos, que ocurrieron en los pacientes depresivos tratados con bupropion de liberación no prolongada, no se han comunicado con la formulación de liberación prolongada. Entre ellos se incluyen: astenia, fiebre, vómitos, flatulencia, dispepsia, irritabilidad, agitación, sudoración, ambliopía y polaquiuria. (29)

Después de los ensayos clínicos realizados con bupropion para la deshabituación tabáquica, los acontecimientos adversos graves atribuidos al medicamento fueron: prurito, erupción intensa, opresión torácica y disnea. (41) Como efectos raros se han descrito reacciones tipo enfermedad del suero (48), rabdomiolisis, posible ataque isquémico transitorio y aumento de la libido con orgasmo espontáneo.

Interacciones

Existe poca información al respecto. Durante el desarrollo clínico de bupropion, no se realizaron estudios de interacciones con otros fármacos de forma sistemática.

En animales se observó que se comporta como un leve inductor enzimático de su propio metabolismo y el de otros fármacos. En humanos, pueden existir interacciones entre bupropion y los fármacos que afectan a la isoenzima CYP2B6. Además, bupropion inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6, que metaboliza ciertos antidepresivos (tricíclicos, IRSS), beta bloqueadores, antiarritmicos y antipsicóticos. Se aconseja que la administración conjunta de bupropion y dichos fármacos se realice con cautela y a la menor dosis posible. (49)

Estudios en animales mostraron un aumento de la toxicidad aguda de bupropion cuando se administraba conjuntamente con los inhibidores de la MAO. Por ello, la administración de ambos medicamentos conjuntamente está contraindicada, se recomienda un periodo de lavado de 2 semanas tras la retirada del inhibidor de la MAO para poder iniciar el tratamiento con bupropion (49)

La utilización de bupropion se ha asociado a un riesgo dosis-dependiente de convulsiones. A la dosis de 300 mg/24 horas, el riesgo de convulsiones es del 0.1% pero aumenta al 0.4% con dosis de 300-450 mg/24 horas. Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones entre los que cabe citar: alcoholismo crónico, diabetes tratada con insulina o hipoglicemiantes orales, administración de fármacos que disminuyan el umbral de convulsiones (antidepresivos, anorexígenos, antihistamínicos sedantes, antimaláricos, antipsicóticos, esteroides sistémicos, quinolonas, teofilina y tramadol). (50)

Posología y nombre comercial

La dosificación de bupropion de liberación prolongada recomendada para la deshabitación tabáquica en adultos es de 150 mg dos veces al día. No se deben administrar dosis superiores a 300 mg/ día. El tratamiento se inicia con una dosis de 150 mg/día, en una sola toma por la mañana durante 6 días consecutivos, elevando la dosis a partir del séptimo día a 300 mg/ día en dos tomas de 150 mg cada una, distanciadas entre 8-12 horas. Transcurridos cuatro días con esta dosis se deberá suspender de forma total el consumo de tabaco, manteniendo la pauta de bupropion sin variación durante al menos 6 semanas (7-12 recomendadas en EE.UU. y Canadá y

7-9 en Europa). Si después de las 7 semanas el paciente no ha hecho ningún progreso con respecto al tabaco, se debe suspender el tratamiento.

No hay datos sobre si se produce un aumento de eficacia al prolongar el tratamiento durante más de 12 semanas, si bien es cierto, su empleo durante periodos más prolongados no ha puesto de manifiesto un incremento de los efectos adversos y podría seguir administrándose hasta un año. (51)

Se recomienda un seguimiento especial de los pacientes que utilizan bupropion junto con nicotina transdérmica por la posibilidad de aparición de hipertensión arterial, así como los que tienen cierto grado de insuficiencia renal y/o hepática.

Presentación y nombre comercial. En España el fármaco se presenta con el nombre de Zyntabac (GSK) en comprimidos de liberación prolongada de 150 mg, blister de 60 comprimidos a un precio de 85.41 €.

9.1.3. Vareniclina

Es el último medicamento que se ha aprobado para la deshabituación de la dependencia al tabaco en adultos.

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha_4\beta_2$ que desempeñan un papel importante en la adicción a la nicotina. (52) Como tal agonista parcial, vareniclina estimula la actividad mediada por el receptor, pero a un nivel inferior al que produce la nicotina. Simultáneamente se comporta como antagonista de la nicotina disminuyendo así la liberación de dopamina en el sistema dopaminérgico mesolímbico, inhibiendo la liberación de diversos neurotransmisores, como noradrenalina y, especialmente, dopamina en el sistema de “recompensa” del *nucleus accumbens* implicado en los circuitos neuronales de recompensa y satisfacción. (53) De esta manera vareniclina bloquea la reacción placentera que el sujeto experimenta al fumar (efecto antagonista) y al mismo tiempo alivia los síntomas de abstinencia nicotínica (efecto agonista). Es decir, su efecto es directo sobre el mecanismo de producción de la adicción y la dependencia a diferencia de otros fármacos, como el bupropion, que actúan disminuyendo los síntomas de la abstinencia de forma indirecta.

Administrada por vía oral la absorción de vareniclina es muy buena dando lugar a una biodisponibilidad absoluta superior al 90% y sin que se vea modificada por la administración conjunta de alimentos ni por la hora del día en que se produzca. La

C_{max} plasmática se alcanza entre 3 y 4 horas después de la administración. Tampoco hay diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de vareniclina cuando se administra a fumadores o a no fumadores. (54)(55)

Vareniclina se metaboliza mínimamente en el hígado y la mayor parte, aproximadamente un 92%, se elimina inalterada por vía renal. La semivida de eliminación es de 24 horas.

El CYP450 no interviene en la metabolización de vareniclina, por lo que no es probable que se produzcan interacciones de inducción o inhibición enzimática de vareniclina con otros medicamentos que se metabolizan a través de este sistema. (56)

En modelos experimentales se ha comprobado que vareniclina atraviesa la barrera placentaria y se elimina a través de la leche materna.

El tratamiento en adultos debe comenzarse con la administración de 0.5 mg/día durante tres días para pasar a administrar durante los días 4-7, 0.5 mg cada 12 horas y a partir del día 8 la posología debe ser de 1 mg cada 12 horas. En los pacientes en los que aparezcan efectos adversos difícilmente tolerables se puede reducir la dosis a 0.5 mg cada 12 horas. La duración del tratamiento deber ser de doce semanas y al cabo de este tiempo en los pacientes que hayan conseguido dejar de fumar puede considerarse la posibilidad de continuar el tratamiento otras doce semanas más con una dosis de 1 mg cada 12 horas. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de recaída en el hábito tabáquico se debe valorar la posibilidad de llevar a cabo una reducción de dosis paulatina al finalizar el tratamiento con las dosis habituales porque se ha demostrado que esta pauta puede ser muy eficaz.

No debe administrarse vareniclina ni durante el embarazo ni durante la lactancia.

El cociente de riesgos (CR) agrupado (10 ensayos, 4443 participantes, excluido un ensayo que evaluó la seguridad a largo plazo) de la abstinencia continua a los seis meses o más con vareniclina en dosis estándar versus placebo fue de 2,31 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,01 a 2,66). También se demostró la efectividad de vareniclina en dosis inferiores o variables, con un CR de 2,09 (IC del 95%: 1,56 a 2,78; 4 ensayos, 1272 personas). El CR agrupado de vareniclina versus bupropión al año fue de 1,52 (IC del 95%: 1,22 a 1,88) 3 ensayos, 1622 personas). El CR de vareniclina versus TSN para la prevalencia puntual de la abstinencia a las 24 semanas fue de 1,13 (IC del 95%: 0,94 a 1,35; 2 ensayos, 778 personas). Los dos ensayos que examinaron el uso de la vareniclina más allá del régimen estándar de 12 semanas

encontraron que el fármaco era bien tolerado durante el uso a largo plazo. El principal efecto adverso de la vareniclina fueron las náuseas, que eran en su mayoría leves o moderadas y habitualmente cedieron con el transcurso del tiempo. Los datos de seguridad obtenidos después de la comercialización indicaron que vareniclina se puede asociar con estado de ánimo depresivo, agitación y comportamiento o ideas suicidas. La denominación de vareniclina se corrigió en 2008, y los fabricantes diseñaron una guía de uso. Hasta el momento, los informes de vigilancia y los análisis secundarios de los datos de ensayos prestan poco apoyo a una relación causal con las ideas de autolisis.

La eficacia y seguridad de vareniclina se han estudiado en diversos ensayos clínicos. Los estudios que parecen más interesantes son dos ensayos clínicos, doble ciego, randomizados y controlados con placebo y bupropion en los que se incluyeron 2.045 fumadores, de 10 o más cigarrillos al día, que recibieron, durante 12 semanas, tratamiento con vareniclina 1 mg/12 h, bupropion 150 mg/12 h o placebo, y con un seguimiento de 40 semanas post-tratamiento. (57)(58) La variable principal que se estimó fue la abstinencia durante las semanas 9 a 12 de tratamiento. En los dos estudios el porcentaje de pacientes que alcanzaron la abstinencia fue superior en los grupos tratados con vareniclina (44%) comparados con el grupo tratado con bupropion (30%) o con el grupo que recibió placebo (18%). En el seguimiento post-estudio se comprobó que en la semana 52 la abstinencia era de un 22% en el grupo tratado con vareniclina mientras pasaba a ser de un 8.45% con placebo. También a la semana 52 la diferencia fue significativa en comparación con bupropion (23% vs 15%, $p=0.004$; OR 1.77. IC 95%, 1.19 - 2.63).

En una revisión en la que se valoran 6 ensayos clínicos, incluidos los dos anteriormente mencionados, se llega a la conclusión de que la OR para la abstinencia continua a las 12 semanas de tratamiento fue para vareniclina versus placebo de 3.22 (IC 95%, 2.43 - 4.27) y versus bupropion 1.66 (IC 95%, 1.28 - 2.26). (59)

En un ensayo se ha comparado vareniclina con parches transdérmicos de nicotina. (60) En este estudio se incluyeron 746 pacientes que fueron randomizadamente distribuidos en dos grupos. Un grupo recibió tratamiento con 1 mg de vareniclina cada 12 horas durante 12 semanas y el otro grupo fue tratado con parches de nicotina (21 mg/día que se fueron reduciendo progresivamente a 7 mg día) durante 10 semanas. También se realizó un seguimiento postratamiento hasta 52 semanas. Al final del tratamiento activo, a las doce semanas, en el grupo tratado con vareniclina se produjo la abstinencia en un 55.9% de los pacientes y en el grupo tratado con nicotina en un

43.2%. La diferencia fue significativa (OR de 1.7, CI 95%, 1.26 - 2.28). El seguimiento de los pacientes mostró que al cabo de 52 semanas seguían sin fumar el 26.1% de los pacientes tratados con vareniclina mientras que en el grupo tratado con nicotina el porcentaje era del 20.3% (OR 1.4, CI 95%, 0.99 –1 .99, $p=0.056$). Vareniclina también redujo más, en relación con la nicotina, de forma significativa la necesidad imperiosa de fumar ($p<0.001$), el síndrome de abstinencia ($p<0.001$) y la satisfacción de fumar ($p<0.001$). Las reacciones adversas más frecuentes que se detectaron fueron las náuseas (37.2% con vareniclina y 9.7 % con nicotina).

Es importante señalar que en un estudio clínico controlado se ha comprobado que las personas que responden satisfactoriamente a un primer ciclo de tratamiento de 12 semanas con vareniclina son susceptibles de mejorar las tasas de abstinencia plena si se continúa con un segundo ciclo de igual duración y dosis, alcanzándose, de esta manera, tasas de abstinencia anual de hasta un 44%. (61)

La vareniclina en dosis estándar aumenta la probabilidad de abandonar el hábito de fumar a largo plazo entre dos y tres veces en comparación con los intentos de abandono sin ayuda farmacológica. Los regímenes de dosis inferiores también ejercen efectos beneficiosos para el abandono del hábito, y reducen la incidencia de eventos adversos. Más participantes abandonan el hábito exitosamente con vareniclina que con bupropion. Dos ensayos abiertos de vareniclina versus TSN indicaron un beneficio moderado de vareniclina pero los intervalos de confianza no descartaron la equivalencia. Las pruebas limitadas indican que la vareniclina puede cumplir un papel importante en la prevención de las recaídas.

Generalmente vareniclina se tolera bien. El principal efecto adverso de vareniclina son las náuseas, que en su mayoría son leves o moderadas y con tendencia a ceder con el transcurso del tiempo. Se ha informado la posible relación de vareniclina con eventos adversos graves, como el estado de ánimo depresivo, la agitación y los pensamientos suicidas pero hasta el momento esa relación no se ha comprobado fehacientemente. En los ensayos clínicos realizados en fase III las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, insomnio y cefaleas. Las náuseas son de carácter leve o moderado y menos del 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de este efecto adverso. Se ha comprobado que el tomar los comprimidos con los alimentos o con un buen vaso de agua puede reducir la incidencia y la importancia de este efecto adverso. La aparición de náuseas está en relación con la dosis de vareniclina que reciben los pacientes. En distintos ensayos se

ha detectado un 17% de incidencia con dosis de 0.3 mg/d, 7.2% con 2.5 mg/td y hasta un 52% con dosis de 1mg/td.

El insomnio y las cefaleas que aparecen en los pacientes tratados con vareniclina lo hacen con una incidencia similar a la producida por bupropion. La incidencia de pesadillas, flatulencia, fatiga y dispepsia es ligeramente superior con vareniclina que con bupropion.

Como con otros tratamientos para la deshabituación tabáquica, con vareniclina puede producirse un aumento de peso. En los pacientes en los que se consigue una deshabituación completa con vareniclina la media de ganancia de peso es de 2.4 Kg, ligeramente superior a la de bupropion que se sitúa en 2.1 Kg, pero inferior a la que se produce en los pacientes tratados con placebo que es de 2.9 Kg, lo que parece indicar que se trata de un efecto no asociado específicamente a la vareniclina.

La incidencia global de reacciones adversas, exceptuando las náuseas, relacionadas con vareniclina, que se han presentado en los ensayos de fase III, es muy similar a la que se produce en los grupos tratados con placebo. En un ensayo clínico 8.6% para vareniclina y 9.0% para placebo (57) y en otro ensayo 4.1% para vareniclina y 3.8% para placebo. (58)

Vareniclina puede producir mareos y somnolencia y por tanto puede afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria de precisión o peligrosa por lo que los pacientes deben evitar estas circunstancias hasta que estén seguros de que el tratamiento no les afecta de forma adversa en este sentido.

Aunque su actividad como agonista parcial y sus características farmacocinéticas ya lo hacían sospechar, se ha demostrado en ensayos clínicos, en los que se ha comparado, a dosis de 5 y 15 mg, con anfetamina y placebo que vareniclina no crea adicción. (62)

Con muchos medicamentos hay alguna diferencia entre las reacciones adversas que se detectan durante las fases III de ensayos clínicos y las que pueden aparecer después de su comercialización cuando comienzan a ser usados por poblaciones muy numerosas de pacientes. Después de la comercialización de vareniclina, se han notificado casos esporádicos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento de autolisis en pacientes que recibían tratamiento con este fármaco. Dado que el hecho de dejar de fumar se puede asociar con síntomas depresivos y que estos pueden incluir la ideación o intento de suicidio resulta muy

difícil dilucidar si esta sintomatología puede deberse al medicamento, a la situación de haber dejado de fumar o a ambos factores conjuntamente.

Entre las reacciones adversas de vareniclina cabe citar además las siguientes:

Digestivas, muy frecuentes (>10%) vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, gastralgia, dispepsia, flatulencia y sequedad de boca. Poco frecuentes (0.1-1%) hematemesis, gastritis, reflujo gastro-esofágico, dolor abdominal, heces anormales, aftas orales, dolor gingival y lengua saburral.

Neuro/psicológicas: muy frecuentes, trastornos del sueño y cefalea. Frecuentes (1-10%) somnolencia mareos y disgeusia. Poco frecuentes: temblor, descoordinación posicomotriz, disartria, hipertonía muscular, disforia, nerviosismo, hipoestesia, letargo, trastornos de la libido, ataques de pánico, bradifrenia y cambios de humor.

Cardiovasculares: poco frecuentes: fibrilación auricular, palpitaciones, hipertensión arterial, alteraciones del ECG, depresión del segmento S-T, amplitud disminuida de la onda T y aumento de frecuencia cardiaca.

Genitourinarias: poco frecuentes: glucosuria, nicturia, poliuria, menorragia, secreción vaginal excesiva, disfunción sexual y semen anormal.

Respiratorias: poco frecuentes: disnea, tos, ronquera, odinofagia, irritación de garganta, congestión nasal, sinusitis, rinorrea y ronquidos.

Tomando como base los datos de la Agencia Europea del Medicamento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha considerado necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- a) *Vareniclina debe utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica.*
- b) *Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe informarse a los pacientes en tratamiento a este respecto.*
- c) *En el caso de que en un paciente en tratamiento con vareniclina aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.*

La agencia americana FDA no ha hecho ninguna comunicación al respecto.

Por otra parte síntomas depresivos de este tipo también se han notificado en relación con otros medicamentos para dejar de fumar que no son sustitutos de la nicotina como es el caso del bupropion.

Los estudios de Farmacoeconomía, coste-utilidad, que se han realizado comparando vareniclina con bupropion y tratamientos de suplencia con nicotina muestran una mejor relación coste/beneficio para vareniclina con un menor coste para los AVAC ganados con este fármaco. (63)(64)

Presentación y nombre comercial. En España la vareniclina está comercializada por Pfizer desde Enero de 2007 en forma de comprimidos de 0.5 y 1 mg. bajo el nombre de “chamxix”.

9.1.4.- Tratamiento combinado con fármacos de primera línea.

Con cada uno de los fármacos de primera o segunda línea hay evidencias de que son eficaces en el tratamiento de la dependencia al tabaco cuando se utilizan como monoterapia. Sin embargo, con los fármacos de primera línea muchos fumadores vuelven a fumar a los tres meses del tratamiento y dos tercios vuelven a fumar al cabo de un año. Además, muchos fumadores, especialmente los muy fumadores, pueden padecer un fuerte síndrome de abstinencia con las dosis máximas recomendadas de estos fármacos. Existe la posibilidad de incrementar las cifras de pacientes que abandonan la dependencia y reducir los síntomas de abstinencia usando asociaciones de dos o más fármacos que hayan demostrado su eficacia cuando se utilizan como monoterapia.

Los tratamientos combinados se utilizan en pacientes en los que ha fallado la monoterapia. Se han estudiado fundamentalmente dos tipos de tratamientos combinados, por un lado tratamientos con dos tipos de formulaciones de nicotina de propiedades farmacocinéticas diferentes (por ejemplo parches más chicles) o tratamientos con dos fármacos de mecanismo de acción y objetivos diferentes como pueden ser suplementos de nicotina + bupropion o vareniclina.

Los tratamientos combinados ofrecen la posibilidad de ganar en eficacia al utilizar fármacos de diferentes mecanismos de acción y propiedades terapéuticas. Por ejemplo la asociación de vareniclina con bupropion combina la eficacia de vareniclina con la propiedad de bupropion de no producir aumento de peso tras dejar de fumar.

Asociación de diferentes tipos de formulaciones de nicotina

Cuando se utiliza la terapia de sustitución de nicotina conviene tener presente que hay formulaciones que no producen concentraciones plasmáticas altas de nicotina tan rápidamente como las produce el fumar un cigarrillo y en consecuencia hay pacientes que inician este tipo de tratamiento y que comienzan a tener síndromes de abstinencia y con ello fracasa el tratamiento porque vuelven a fumar. En definitiva se produce una sustitución inadecuada de nicotina.

Una forma de evitar este problema consiste en asociar formulaciones de nicotina de acción prolongada (parches) que producen unas concentraciones plasmáticas estables de nicotina con otras acción corta (chicles, pastillas) que permiten tener una respuesta rápida en caso de que aparezca un síndrome de abstinencia. (65)

Los metaanálisis que se han realizado con ensayos clínicos en los que se valoran estos tipos de asociaciones han demostrado que en relación con la monoterapia se consigue una leve pero significativa mejoría en los resultados.

En general la asociación de distintas formulaciones de nicotina se tolera bien y las reacciones adversas que aparecen son similares a las que se producen cuando se utiliza una sola formulación. En diversos estudios no se ha detectado que se incremente la toxicidad cuando se utiliza este tipo de asociaciones. (66)

Bupropion + TSN

En un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se estudiaron 893 fumadores de cigarrillos que fueron randomizados en 4 grupos: 1) fueron tratados con bupropion de liberación prolongada titulando la dosis durante una semana a 300 mg/d, 2) recibieron parches de nicotina a dosis de 21 mg/d, 3) se les trató con bupropion de liberación prolongada + parche de nicotina y 4) recibieron placebo. Las cifras de abstinencia continua a los 12 meses de tratamiento fueron más elevadas en los tres grupos que recibieron tratamientos activos que en el grupo placebo. El tratamiento con bupropion + nicotina no produjo más abstinencia que el bupropion como monoterapia pero sí produjo mejores resultados que los obtenidos en el grupo tratado solo con parches de nicotina. (61)

En general los datos que aparecen en la literatura sugieren que la asociación de bupropion de liberación prolongada con TSN incrementa las cifras de abstinencia tabáquica a corto plazo pero a largo plazo (> 6 meses) no hay diferencia con los

resultados que se obtienen con el parche de nicotina en monoterapia. (OR 1.3; 95% CI 1, 1.8)

Vareniclina + TSN

En ensayos clínicos se ha encontrado que vareniclina se asocia a una reducción del 60-80% del número de cigarrillos fumados dentro de los 2-4 días de la iniciación del tratamiento que se acompaña de una reducción en la concentración plasmática media de nicotina. Este efecto puede ser debido a que la vareniclina no satura completamente los receptores acetilcolina-nicotina o también a que vareniclina no reemplaza completamente los efectos dopaminérgicos del tabaco lo que produce un deseo continuo de volver a fumar. (67) Por todo ello la asociación de vareniclina con la administración de nicotina puede mejorar sensiblemente los resultados del tratamiento.

Además muchos pacientes pueden tener deseos de fumar, cuando se inicia el tratamiento con vareniclina, porque las concentraciones plasmáticas de esta tardan hasta 4 días en alcanzar en plasma las concentraciones del equilibrio estacionario. (68)

Aunque no se ha estudiado bien la eficacia del uso combinado de vareniclina con TSN o con bupropion los estudios farmacocinéticos de parches de nicotina utilizados junto a vareniclina han puesto en evidencia que aumenta el número de pacientes que abandonan el tratamiento por culpa de las reacciones adversas que se producen, especialmente náuseas, cefaleas y vómitos.

Vareniclina + Bupropion

En un ensayo clínico piloto se estudio la combinación de vareniclina (1mg bd) con bupropion (150 mg/ bd) en 38 individuos que fumaban 20 cigarrillos al día. Las conclusiones fueron que la terapia combinada producía mejores resultados que cuando se empleaban por separado como monoterapia ambos preparados. (69)

Seguridad de las asociaciones

En líneas generales en todos los ensayos clínicos que se han realizado con asociaciones de fármacos no se ha detectado un incremento significativo de las reacciones adversas en relación a las que aparecen cuando se han utilizado los distintos fármacos como monoterapia por lo que las precauciones y contraindicaciones que es preciso tener en cuenta cuando se emplean las diferentes asociaciones son las mismas que cuando se utilizan los correspondientes fármacos por separado. (70)

9.1.5.- Consideraciones generales sobre los fármacos de primera línea.

Los tres distintos tipos de fármacos de primera línea han demostrado ser eficaces en el tratamiento del tabaquismo y se encuentran disponibles en la mayor parte de los países europeos Estados Unidos y Canadá.

Los fumadores con una dependencia leve o moderada pueden responder muy bien a cualquiera de estos tres tipos de fármacos. Sin embargo, no se dispone de datos que permitan confirmar cual de los tres produce mejores resultados en determinados tipos de fumadores ni tampoco hay un consenso claro sobre cual de los tres debe emplearse en primer lugar. El clínico debe hacer la elección del fármaco teniendo en cuenta las preferencias del fumador y la posible presencia de contraindicaciones.

Una vez que se ha elegido un fármaco determinado debe utilizarse en primer lugar como monoterapia. La terapia combinada debe utilizarse solo cuando se ha demostrado que la monoterapia es ineficaz.

9.1.6.- Farmacogenética

El descubrimiento de que algunas características genéticas pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de la nicotina ha abierto un nuevo conjunto de actividades de investigación relacionadas con la farmacogenética. Lo más importante en este sentido es la presencia de un polimorfismo del isoenzima CYP2A6. El metabolito más importante de la nicotina, la cotinina se metaboliza por este isoenzima a 3-hidroxicotinina, el cociente 3-hidroxicotinina/cotinina puede ser útil para diferenciar metabolizadores lentos de metabolizadores rápidos. Los metabolizadores lentos fuman menos cigarrillos al día y con los parches de nicotina alcanzan concentraciones plasmáticas más altas. Con los tratamientos con parches de nicotina los metabolizadores lentos obtienen cifras de abstinencia 8 veces superiores a lo que se obtiene en el caso de los metabolizadores rápidos. (71) De acuerdo con estos datos el TSN es mucho más eficaz en los metabolizadores lentos mientras que en los metabolizadores rápidos es mejor recurrir a otro tipo de tratamientos como por ejemplo bupropion. (16)

Por otro lado inhibiendo farmacológicamente la actividad del CYP2A6 puede incrementarse la posibilidad de obtener altas cifras de abstinencia utilizando TSN en forma de parches. (72)

9.2.- Fármacos de segunda línea

Son fármacos que debido a los efectos adversos que producen deben ser utilizados, para tratar el tabaquismo, únicamente cuando los principios activos de primera línea no han sido eficaces o no han podido ser tolerados por los pacientes. En principio, entre sus indicaciones iniciales no figura la deshabituación tabáquica, pero su empleo habitual en la práctica clínica y algunos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en este tipo de pacientes. En todo caso deben utilizarse con precaución valorando las características específicas de cada paciente y vigilando muy de cerca los efectos adversos que puedan aparecer.

9.2.1.- Nortriptilina

Es un antidepresivo tricíclico inhibidor de la recaptación de serotonina y puede facilitar el abandono del tabaco a través de su mecanismo noradrenérgico, reduciendo con ello la intensidad de los síntomas de abstinencia.

Ni la FDA ni la Agencia Española del Medicamento han aprobado la indicación de deshabituación tabáquica para este fármaco.

Su mecanismo de acción en relación con la dependencia a la nicotina no está nada claro a pesar de que hay diversas teorías. Se ha postulado la posibilidad de que habiendo una cierta similitud entre los cuadros que provoca la deprivación de la nicotina y la depresión podría prevenirse su aparición mediante la utilización de nortriptilina debido a que sus efectos noradrenérgicos reemplazarían a los de la nicotina y también a que la nortriptilina es un antagonista de los receptores nicotínicos. (73) En todo caso parece que su efecto antitabaco es independiente de su efecto como antidepresivo.

De los ensayos clínicos que se han realizado con nortriptilina (75-100 mg) frente a placebo se desprende que las posibilidades de éxito del tratamiento con nortriptilina son mayores que con placebo con OR que oscilan entre 1.2 y 5.5. Entre el 4 y el 12% de los pacientes tratados con nortriptilina abandonaron el tratamiento a causa de las reacciones adversa pero en todo caso ninguna de estas reacciones fue grave.

Frente a nicotina, de tres ensayos realizados dos son favorables a nortriptilina con una OR de 2.8 y 1.6.

Frente a bupropion los resultados muestran una eficacia similar. (74)

Los ensayos clínicos que se han realizado para valorar la eficacia de la asociación de nortriptilina + TSN frente a ambas pautas como monoterapia han producido resultados contradictorios. Un metaanálisis que recoge varios estudios llega a la conclusión de que no hay datos suficientes como para afirmar que la asociación de nortriptilina + TSN sea más eficaz que el empleo de TSN como monoterapia (75)

Las reacciones adversas que produce la nortriptilina con mayor frecuencia, cuando se utiliza en el tratamiento de pacientes con depresión, son las relacionadas con su efecto anticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y sedación. A las dosis empleadas para el tratamiento del tabaquismo estos efectos adversos son menos frecuentes. También a estas dosis no se produce ganancia de peso. Entre el 4 y el 12 % de los pacientes tratados con nortriptilina abandonan el tratamiento antitabáquico por causa de las reacciones adversas.

Es importante tener en cuenta los posibles efectos cardiovasculares asociados a la administración de nortriptilina como son: arritmias, hipertensión, hipotensión ortostática y taquicardia así como la posible inducción de interacciones con otros muchos fármacos entre los que se incluyen: los inhibidores de la monoaminoxidasa, adrenalina, noradrenalina, antifúngicos azólicos, antipsicóticos, carbamazepina, cimetidina, dextropropoxifeno, diltiazem, estrógenos, fluoxetina, levodopa, quinidina, rifampicina, sertralina, ácido valproico y otros. (76)

La nortriptilina está contraindicada en pacientes que hayan tenido recientemente un infarto de miocardio por el riesgo de producir bloqueos. También para este fármaco se ha descrito un incremento del riesgo de ideas de autolisis por lo que conviene vigilar de cerca este aspecto. Por otro lado la seguridad de nortriptilina no se ha evaluado suficientemente en poblaciones especiales como embarazadas, pacientes con enfermedad cardiovascular o en personas que persisten con el hábito de fumar.

En todo caso la seguridad de nortriptilina es elevada cuando se administra a la dosis a las que habitualmente se utiliza para la deshabituación tabáquicas (75-100 mg) como se demuestra en un metanálisis que comprende 2885 pacientes tratados. (77)

En España la nortriptilina está comercializada en forma de comprimidos de 10 y 25 mg.

9.2.2.- Clonidina

La clonidina es un agonista α_2 adrenérgico. La estimulación de receptores presinápticos α_2 provoca la disminución de la liberación de noradrenalina en el SNC. A través de este mecanismo de acción produce sedación, ansiolisis, hipotensión y bradicardia.

Está aprobada únicamente su indicación como fármaco antihipertensivo pero ha demostrado eficacia en la supresión del hábito tabáquico.

Parece que la eficacia de clonidina en la deshabituación tabáquica está relacionada con que su efecto contrarresta la sintomatología de la privación de nicotina y sobre todo la ansiedad y la necesidad imperiosa de recurrir una y otra vez a la nicotina.

En una revisión de 6 ensayos clínicos en los que se compara clonidina con placebo en tratamientos de 12 semanas de duración, la clonidina presenta prácticamente el doble de eficacia que el placebo en la interrupción del hábito tabáquico (OR, 1.89; 95%. CI 1.3 - 2.74). (78)

Hay suficiente evidencia de que clonidina es más eficaz en mujeres que en hombres. (79)

El principal problema que suele aparecer en los tratamientos con clonidina es su frecuente producción de reacciones adversas entre las que destacan la sedación y la hipotensión por ortostatismo. Produce también abundantes efectos anticolinérgicos como: sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, etc.

La clonidina produce también muchas interacciones medicamentosas. Puede incrementar los efectos de cualquier sustancia que actúe produciendo depresión del sistema nervioso central como: barbitúricos y alcohol. También puede producir interacciones con: β -bloqueantes, antagonistas del calcio, digitálicos, captopril, efedrina, fenotiazinas, insulina, levodopa, prazosín y verapamilo.

La clonidina está contraindicada en pacientes con bradicardia por cualquier causa y en insuficiencia cardiaca.

Nunca se debe interrumpir bruscamente un tratamiento con clonidina porque ello puede producir agitación, cefaleas, temblores e hipertensión de rebote.

En conjunto la clonidina es un fármaco difícil de manejar y bastante "incómodo" por las complicaciones que supone su utilización y por la vigilancia a la que hay que someter al paciente. Por todo ello debe ser un fármaco de recurso para el tratamiento del hábito tabáquico cuando se han agotado otras posibilidades.

10.- Nuevos enfoques y posible futuro.

Como muy bien puede deducirse de todo lo expuesto hasta ahora el problema del tratamiento farmacológico de la adicción al tabaco dista mucho de estar completamente resuelto. Por otro lado cada vez disponemos de más evidencias sobre el riesgo que supone el fumar sobre la inducción de complicaciones de todo tipo, sobre todo en el sistema cardiovascular y el aparato respiratorio. Las medidas anti-tabaco que se han adoptado en numerosos países tanto desde el punto de vista legal como sociológico y educacional no han conseguido reducir de una forma drástica el número de fumadores, que incluso en algunos países y en determinadas capas sociales se está incrementando.

Todo ello hace que continúe plenamente abierta la investigación enfocada a conseguir progresos en el tratamiento farmacológico del tabaquismo. En ese sentido continuamente se están abriendo nuevas hipótesis y posibilidades que en un futuro próximo podrían abocar a resultados positivos.

A continuación citamos varias de estas posibilidades, algunas de ellas en un estadio muy elemental pero que pueden dar pistas sobre por donde se va a dirigir la investigación en los próximos años.

10.1.- Vacunas de nicotina

Se trata de una nueva estrategia que todavía se encuentra en fases tempranas de investigación clínica.

Basándose en la evidencia de que un incremento rápido de la concentración de nicotina en el cerebro es la principal causante de la sensación de bienestar que induce el hecho de fumar parece lógico plantearse que el impedir el paso de nicotina al SNC puede ser una buena estrategia para tratar la adicción al tabaco. Sobre esta base la utilización de vacunas antinicotina se basaría en que en los pacientes inmunizados la nicotina procedente del cigarrillo se fijaría a anticuerpos antinicotina específicos y no

podría atravesar la barrera hematoencefálica con lo que se impedirían sus efectos sobre el SNC.

La idea de usar anticuerpos fijadores de una droga y con ello evitar que esta pase la barrera hematoencefálica ya se ha estudiado en primer lugar en modelos de animales con adicción a heroína (80) y posteriormente se ha extendido a otros modelos animales y otras drogas de abuso como morfina, metanfetamina, fenilciclidina y cocaína. (81)

El peso molecular mínimo que tiene que tener una molécula para producir una respuesta inmune específica es de 10 kDa. La nicotina por si sola, debido fundamentalmente a que es una molécula pequeña, (162 Dalton) no es inmunogénica por lo que es necesario conjugarla con proteínas transportadoras de elevado peso molecular que podrían actuar como moléculas inmunogénicas. A tal efecto se han utilizado toxina B del *colera* y exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa*.

En este sentido las primeras investigaciones preclínicas sobre vacunas se han dirigido a estudiar tres aspectos importantes sobre los que pueden influir las vacunas:

- 1) Farmacocinética de nicotina (concentraciones de nicotina en plasma y SNC tras la administración aguda y crónica de la droga, semivida de eliminación de la nicotina)
- 2) Modificaciones en la función cerebral y conducta (liberación de dopamina por el *nucleus accumbens*, autoadministración de nicotina) y
- 3) Síntomas de abstinencia.

Es de esperar que la fijación de la nicotina a los anticuerpos produzca una mayor retención de la nicotina total en el plasma y de hecho las concentraciones de nicotina se incrementaron al menos 6 veces, comparadas con controles, tras la administración aguda tanto en ratas con inmunización pasiva como en ratas vacunadas. (82) Aparte del incremento de nicotina total que se produce en el plasma la fracción libre de nicotina no fijada a proteínas (y por lo tanto nicotina activa) se redujo más de un 92%. La nicotina fijada a proteínas está parcialmente protegida frente a su metabolización y por ello la semivida de eliminación de la nicotina se multiplicó por un factor de 2.2 con la inmunización pasiva y por un factor de 8 con la vacunación.

La eficacia de un tratamiento inmunológico de este tipo está en relación con diversas características entre las que destacan: inmunogenicidad, afinidad y especificidad.

La inmunogenicidad se valora en función del título de anticuerpos generados por la vacuna. Títulos (medidos por ELISA) $>1:10.000$ indican que se ha generado una buena inmunogenicidad. Desgraciadamente se han empleado métodos diferentes para valorar la inmunogenicidad de estas vacunas por lo que es complicado pronunciarse sobre cual es la más eficaz en este sentido.

La afinidad se define fundamentalmente por la constante de disociación K_d que expresa la relación entre la nicotina no fijada y la fijada a una determinada concentración.⁽⁸¹⁾ Valores altos de K_d indican una baja afinidad y que por lo tanto hacen falta cantidades importantes de nicotina libre para inducir la formación de complejos entre la nicotina y sus anticuerpos. Es deseable que la K_d sea elevada en orden a conseguir una desaparición rápida de la nicotina libre en plasma y que así no pueda llegar al SNC. Sin embargo una K_d demasiado alta tampoco es deseable porque entonces podría producirse un fenómeno de saturación rápida de los anticuerpos tras la administración de una sola dosis de nicotina lo que comprometería la eficacia tras la administración de sucesivas dosis de nicotina que es lo que ocurre en el fumador habitual.

La especificidad se refiere a la cuantía con la que los anticuerpos que se han producido fijan preferentemente a la nicotina en comparación con otras moléculas presentes en el plasma indicando una baja reactividad cruzada entre los anticuerpos y los metabolitos de nicotina como: cotinina, N-oxido-nicotina y nornicotina. El que exista una alta especificidad es importante ya que estos metabolitos pueden alcanzar en plasma concentraciones incluso superiores a la propia nicotina, como es el caso de la cotinina. La reactividad cruzada puede reducirse por la exposición del anillo pirrolidona de la nicotina al sistema inmune ya que este anillo es lo primero que se metaboliza y por lo tanto no está presente en los metabolitos derivados de la nicotina. Al mismo tiempo puede ser deseable tener una alta reactividad cruzada si los metabolitos son farmacológicamente activos. Todo ello es importante en relación con el diseño de vacunas conjugadas. Por ejemplo, un estudio reciente ha demostrado que utilizando moléculas fijadoras más largas en lugar de más cortas y uniéndolas a la posición 6 del anillo piridina, en lugar de a la posición 5, se incrementa notablemente la selectividad del anticuerpo por la nicotina. ⁽⁸³⁾

En diversos ensayos preclínicos se han valorado las concentraciones cerebrales de nicotina 3 minutos después de la administración de un bolus de nicotina y se ha encontrado que la inmunización pasiva reduce las concentraciones intracerebrales de nicotina, en comparación con los controles, entre un 30 y un 90% y se producen reducciones de una magnitud similar en ratas con inmunización activa, es decir, vacunadas.(84)(85) Aparte del método de inmunización que se emplee la reducción de las concentraciones cerebrales de nicotina son considerablemente menores cuando se utilizan esquemas de dosificación crónica.

El incremento de producción de dopamina en el *nucleus accumbens* que produce la administración de nicotina está estrechamente ligado al fenómeno de la adicción y este incremento está abolido en ratas vacunadas. Así mismo el aumento de la actividad motora que sigue a la administración aguda de nicotina se atenúa en modelos experimentales tanto con la inmunización activa como con la pasiva y la asociación de ambos métodos de inmunización incrementa todavía más este efecto. (86)

La inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos monoclonales o policlonales antinicotina produce un efecto prácticamente inmediato de fijación de la nicotina mientras que la utilización de vacunas requiere, para que ejerza su efecto, el transcurso de varias semanas a partir de la primera administración de la vacuna. La inmunización pasiva es más cara y además su efecto dura poco tiempo debido a que se produce una degradación bastante rápida de los anticuerpos que se emplean en ella. Debido a estos inconvenientes la investigación se ha centrado preferentemente en la inmunización activa, es decir, en las vacunas.

El efecto de la vacunación sobre el desarrollo y el mantenimiento de la adicción a la nicotina se ha estudiado en modelos experimentales que utilizaban ratas entrenadas para llevar a cabo una autoadministración de nicotina a dosis clínicamente relevantes (0.01-0.06 mg/kg) alcanzando una concentración plasmática de nicotina de 10-60 ng/ml. Mientras que la vacunación no modificó significativamente el proceso de aprendizaje de la autoadministración de nicotina el mantenimiento de esta conducta ya aprendida se redujo notablemente mediante la administración de vacunas. (87)

Las vacunas que se encuentran en estado de investigación más avanzado y que están en fase clínica son: Nic Vax cuyo desarrollo clínico está siendo llevado a cabo

por GSK, NIC002 o NicotinaQb cuya evaluación clínica la realiza Novartis y TA-NIC (con toxina B recombinante de cólera) desarrollada por Celtic Farma/Xenova.

La NIC002 ha producido unas cifras de abstinencia continua a los 12 meses entre un 21 y un 42%. TA-NIC ha producido unas cifras de abstinencia a los doce meses del 19 al 38% (versus 8 % con placebo) con dosis de 250 y 1.000 μ /gr respectivamente.

En conjunto los efectos de la inmunización sobre la farmacocinética de la nicotina son dosis dependientes en el sentido de que cuanto mayores son las concentraciones de anticuerpos más importante es la retención de nicotina en plasma y también es más significativa la reducción de sus concentraciones en el SNC. (88)

Estudios realizados en ratas han puesto en evidencia que las vacunas reducen la penetración de nicotina en el SNC e inhiben el exceso de dopamina en el *nucleus acumbens*. (89) Después de una administración aguda de nicotina la inmunización pasiva reduce las concentraciones cerebrales de nicotina entre un 30 y un 90% según los diferentes estudios.

Para que las vacunas sean eficaces es esencial alcanzar un título suficiente de anticuerpos en plasma para lo que es necesario realizar múltiples inyecciones durante un periodo de 4-6 semanas antes de alcanzar títulos suficientes de anticuerpos. Por otra parte hay una gran variabilidad interindividual en la respuesta a las vacunas lo que puede ser un inconveniente importante a la hora de su utilización en clínica práctica. (90)

La seguridad de las vacunas depende en gran parte del transportador que se utilice pero en general se toleran bien y son seguras. Las reacciones adversas que se han detectado son similares a las que aparecen con cualquier otro tipo de vacuna, es decir, dolor e induración en el sitio de la inyección y eritema. Las reacciones adversas sistémicas que se han presentado han sido de carácter leve e incluyen mialgias, malestar general, cefaleas y fiebre. La prevalencia de estos síntomas en pacientes incluidos en ensayos clínicos ha sido similar entre los que recibían la vacuna completa y los que eran tratados solamente con el adyuvante sin vacuna activa lo que hace pensar que estas reacciones adversas no están relacionadas con la vacuna propiamente dicha.(91)

Por ahora, los estudios que se han hecho, con las nuevas vacunas, en modelos experimentales no son tan esperanzadores como teóricamente podría esperarse pero en todo caso las vacunas representan una nueva vía abierta a la investigación que en los próximos años puede dar buenos frutos. (92)

En conjunto y en relación con la utilización de vacunas hay que tener presente que la idea de impedir los efectos gratificantes de la nicotina en el sistema mesolímbico es muy atractiva porque además, los anticuerpos, es poco probable que produzcan sobre el SNC los efectos que pueden tener otros fármacos que se emplean en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Otra ventaja de las vacunas es que la adherencia al tratamiento es mucho mejor ya que solo requieren un número limitado de administraciones en lugar de necesitar repetidas administraciones diarias como sucede con otros tratamientos.

10.2.- Antipsicóticos

Los enfermos con enfermedades psiquiátricas como: esquizofrenia, trastornos bipolares y otros, fuman mucho más que la población en general. Entre el 70 y el 85% de los esquizofrénicos fuma un mayor número de cigarrillos que los fumadores sin este trastorno y además realizan más chupadas a cada cigarrillo y cada una con más volumen de inspiración. Todo ello significa una mayor exposición a la nicotina y por lo tanto una mayor adicción y una mayor dificultad para que dejen de fumar. (93)

Es posible que este aumento del consumo se deba a que la nicotina mejora los síntomas negativos relacionados con la enfermedad como: apatía, exclusión social, falta de motivación, etc.

Últimamente se ha descrito como la elección del tratamiento de estas alteraciones mentales puede influir en el hábito de fumar y en la forma o facilidad de abandonarlo. (94)

El tratamiento para este tipo de alteraciones se realiza frecuentemente con dos tipos de fármacos: los antipsicóticos clásicos, de primera generación o “típicos” (fundamentalmente clorpromazina y haloperidol) que actúan antagonizando los receptores dopaminérgicos o los antipsicóticos de segunda generación o “atípicos” cuyo primer representante fue la clozapina que también actúan sobre otros receptores como los serotoninérgicos, etc. Otros antipsicóticos atípicos que se han desarrollado posteriormente incluyen: risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. (95) Este

grupo no tiene un perfil común de fijación a receptores lo que puede explicar las diferencias que se producen en sus resultados clínicos. (96)

Se ha podido comprobar que cuando se utilizan antipsicóticos típicos en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos se incrementa el consumo de tabaco por parte de estos enfermos y disminuye la posibilidad de que dejen de fumar. Mientras que la utilización de antipsicóticos atípicos reduce el consumo de tabaco y aumenta la posibilidad de que se interrumpa el hábito tabáquico. No está claro cual puede ser la causa de este efecto. Una hipótesis es que el tabaco puede reducir la repercusión de los efectos secundarios de los antipsicóticos y otra que la mejoría que producen estos fármacos ayuda al paciente a valorar los condicionamientos económicos y de salud que puede tener el seguir fumando. También puede ser posible que la interacción entre tabaco y antipsicóticos atípicos favorezca una mejor visión por parte del paciente de los inconvenientes que tiene el fumar.

En todo caso se puede aceptar que los antipsicóticos que mejoran los síntomas negativos de la enfermedad se asociarían a reducciones en el hábito de fumar y los que refuerzan este tipo de síntomas aumentarían la fijación al tabaco. En este sentido hay que considerar que los antipsicóticos atípicos reducen más los síntomas negativos y por ello reducirían la dependencia al tabaco.

Una diferencia significativa en el mecanismo de acción de ambos tipos de antipsicóticos se refiere a la fijación a receptores dopaminérgicos y se ha llegado a demostrar una correlación positiva entre la fijación de los distintos antipsicóticos a los receptores D2 y la disminución del hábito tabáquico. (97)

Aunque ya es conocida la importancia del sistema dopaminérgico en el hábito tabáquico, estas observaciones abren nuevas perspectivas de investigación ya que la utilización de antipsicóticos atípicos, sobre todo en combinación con los fármacos que actualmente se emplean contra el hábito tabáquico pueden reforzar su efecto y aumentar por tanto su eficacia.

10.3.- Antagonistas de los receptores cannabinoides tipo 1

La utilización prolongada de nicotina produce un desbalance del sistema cannabinoide y es por ello por lo que los antagonistas cannabinoides del receptor tipo 1 (CB1) pueden restaurar el equilibrio de este sistema y favorecer el cese del consumo de tabaco. También pueden contribuir a la interrupción del hábito tabáquico por que no

producen incremento del peso y este es un factor que condiciona a muchos fumadores para no dejar de fumar. (98)

En una revisión de varios trabajos en la que se incluyeron 1567 fumadores que fueron tratados con rimonabant (20 mg/d) o placebo se llegó a la conclusión de que rimonabant puede aumentar aproximadamente en una vez y media la posibilidad de interrumpir el hábito tabáquico pero los resultados no estaban suficientemente fundamentados. En todo caso el desarrollo de rimonabant y otro antagonista cannabinoide, el taranabant ha sido interrumpido debido a la producción de efectos adversos graves.

10.4.- Agonistas parciales de los receptores nicotínicos

Los agonistas parciales de los receptores nicotínicos pueden resultar útiles en la supresión del tabaco a través de un mecanismo doble: por un lado porque pueden mantener concentraciones bajas de dopamina que contrarrestan los síntomas de la abstinencia (actuando como agonistas) y por otro lado reduciendo el placer de fumar (actuando como antagonistas).

La vareniclina, cuyas características ya se han expuesto, pertenece a esta familia y las dos sustancias de este grupo que se encuentran en fase de investigación y que previsiblemente pueden estar en el mercado en los próximos años son citisina y dianiclina.

10.5.- Otros fármacos

A pesar de la razonable eficacia de los fármacos de primera línea aun no se ha conseguido llegar a disponer de fármacos de gran eficacia por lo que se sigue intentando investigar opciones terapéuticas adicionales que ayuden más a los pacientes en sus intentos de abandonar el hábito tabáquico. Las dos líneas que más frecuentemente se siguen son: bien estudiar fármacos ya existentes pero que no se utilizan habitualmente para el abandono del tabaco o bien buscar nuevos fármacos que actúen sobre dianas específicas en los mecanismos fisiopatológicos de la adicción a la nicotina.

En el primer sentido se han estudiado, en fase II, tanto gabapentina como selegilina con resultados esperanzadores. (99)(100)

Algunos datos procedentes de pequeños estudios piloto indican que el agonista del receptor GABA_B baclofeno puede ayudar a los fumadores a reducir el consumo de cigarrillos y que el antipsicótico atípico olanzapina es eficaz en reducir los síntomas del síndrome de abstinencia. (101)(102)

El problema de la ganancia de peso con la abstinencia tabáquica

La ganancia de peso que se produce al dejar de fumar es uno de los principales factores que hacen fracasar los tratamientos antitabaco y está en relación con diversos factores como: edad (en los jóvenes es mayor) estatus socio-económico (es mayor en los niveles más bajos) y grado de dependencia (es mayor en los fumadores con mayor número de cigarrillos). También parecen tener un papel importante algunos factores genéticos.

El incremento de peso se produce por un aumento de la grasa corporal que se concentra fundamentalmente en el tejido subcutáneo y el mecanismo por el que tiene lugar comprende aumento del aporte de energía, disminución del metabolismo basal, reducción de la actividad física y aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa. No se conoce bien el mecanismo, a nivel molecular, que facilita la ganancia de peso. (103)

11. - Conclusiones

El consumo crónico de tabaco es la causa evitable más importante en relación con la génesis de numerosas y graves enfermedades, concretamente el tabaquismo es un factor de riesgo de primer orden de enfermedad cardiovascular y su relación con estos trastornos ha sido suficientemente establecida. Dejar de fumar aporta efectos beneficiosos significativos para la salud y es especialmente importante en pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular o respiratoria preexistente.

Las estrategias de apoyo conductual para dejar de fumar mejoran las posibilidades de abstinencia a largo plazo pero son insuficientes.

En el momento actual se dispone de varias alternativas farmacológicas para ayudar a los fumadores a abandonar el hábito tabáquico. Los tratamientos farmacológicos que,

inicialmente, han sido más eficaces son: el tratamiento de sustitución o de reemplazo que se basa en la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos, en cantidad suficiente para reducir los síntomas de abstinencia nicotínica, pero insuficiente para crear dependencia y los fármacos: bupropion y vareniclina y por ello se conoce a estas tres posibilidades como “fármacos de primera línea”. Sin embargo, aunque se ha ganado mucho con la utilización de los fármacos de primera línea, el porcentaje de éxitos es todavía relativamente limitado y pueden utilizarse los llamados fármacos de segunda línea para mejorar los resultados que se pueden obtener.

Los fármacos de segunda línea son sustancias que debido a los efectos adversos que producen deben ser utilizados, para tratar el tabaquismo, únicamente cuando los principios activos de primera línea no han sido eficaces o no han podido ser tolerados por los pacientes. En principio, entre sus indicaciones iniciales no figura la deshabituación tabáquica, pero su empleo habitual en la práctica clínica y algunos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en este tipo de pacientes. Entre estos fármacos figuran nortriptilina, clonidina y otros.

Dada a magnitud del problema continúan investigándose nuevas posibilidades de tratamiento. Las dos líneas que más frecuentemente se siguen son: bien estudiar fármacos ya existentes pero que no se utilizan habitualmente para el abandono del tabaco o bien buscar nuevos fármacos o pautas de prevención que actúen sobre dianas específicas en los mecanismos fisiopatológicos de la adicción a la nicotina.

En el primer sentido se han estudiado, en fase II, tanto gabapentina como selegilina con resultados esperanzadores y en segundo lugar figuran actuaciones completamente innovadoras como es el caso de las vacunas.

En conjunto no conviene olvidar nunca que el tratamiento de un paciente fumador tiene que ser absolutamente global, no solo con medidas farmacológicas sino implicando también tratamiento psicológico, modificaciones conductuales, etc. La utilización de fármacos antitabaco debe ser contemplada como una ayuda más pero ello no implica que se abandonen otras pautas terapéuticas que puedan contribuir a la eficacia del tratamiento.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Cumminngs KM, Giovino G, Jaen CR et al. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict Behav.* 1985;10:373-381.
- 2.- Zaragoza J.R. Llanos M. *Tabaco y salud.* Ed. AC Madrid 1980.
3. - Corti, C. *A history of smoking.* Londres. Ed. Harrap.
- 4.- Granjel L.S. *La medicina española renacentista.* 1980. Ed. Universidad de Salamanca.
- 5.- Pollack K. *Los discípulos de Hipócrates: una historia de la medicina.* 1969. Barcelona Ed. Círculo de Lectores.
6. - U.S. Department of Health and Human Services: *Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General.* Atlanta U.S. Department of Health and Human Services. C.D.C. Center for chronic disease prevention and health promotion. Office on Smoking and Health. 1989.
7. - American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders.* Ed. 3 revised Washington DC. American Psychiatric Association. 1987.
8. - US Public Health Service *Smoking and Health: A rapport of the surgeon General.* US department of Health, Education and Welfare. Publ. nº (PHS) 79-50066. Washington DC 1979.
- 9.- Kellerman G, Charles RS, Lluiter-Hellerman M et al. Aryl-hydroxycarbon hydroxilase inducibility and bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1973, 289:934.
10. - Saltman P. Trace elements and blood pressure. *Ann Intern Med.* 1983; 98:823-827.
- 11.- Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993 Jun; 33(1):23-9
12. - Clarke PB, Pert A. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostrial and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res.* 1985, 348:355-358.

13. - World Health Organization: Technical Report Series N° 407. Genève .W H O 1969.
14. - Schachter RS. Pharmacological and psychological determinants of smoking. *Ann Intern Med* 1978; 88:104-111.
- 15.- Florez J. *Farmacología Humana*. Quinta Edición. Ed. Elsevier Masson. Barcelona. 2008.
16. - Patterson F, Schnoll RA, Wileyto EP, et al. Toward personalized therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial of bupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2008 Sep; 84(3):320-5.
17. - Mabry PI, Tooze JA, Moser RP, et al. Nicotine, cotinine, withdrawal, and craving patterns during smoking and nicotine nasal spray use: results from pilot study with African American men. *Nicotine Tob Res* 2007; 9:65-82
- 18.- Carbonell y Soles F. *Contra el tabaco*. *Criterio Católico Ciencias Médicas* 1910 (146): 42-46.
- 19.-Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368:647-58.
- 20.- Badger SA, O'Donnell ME, Sharif MA, et al. The role of smoking in abdominal aortic aneurysm development. *Angiology* 2009 Feb-Mar; 60(1)115-9.
21. - Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink MI, et al. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42:67-74.
22. - Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, et al. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the spanish population. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1250-6.
- 23.- Van Domburg RT, Meeter K, Van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20 years follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:878-83.
24. - Bartecci C, Asever RN, Nevin-Woods C, et al. Reduction in the incidence of acute myocardial infarction associated with a citywide smoking ordinance. *Circulation*. 2006; 114:1490-6.

25. - Samet JM, Yoon SY editors. Women and the Tobacco Epidemic: Challenges for the 21st Century. Geneva: World Health Organization; 2001.
26. - Mackay J, Amos A, Women and tobacco. *Respirology*. 2003; 8(2):123-30.
27. - Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83(4):531-41
28. - Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 281-299.
29. - Foulds J, Burke M, Steinberg M, et al. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 39-53.
- 30.- Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2033-2038.
31. - Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000146.
- 32.- Schiffman S, Dresler CM, Hajek P, et al. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002;162:1267-76.
33. - Schnoll RA, Wileyto EP, Lerman C. Extended duration therapy with transdermal nicotine may attenuate weight gain following smoking cessation. *Addictive Behaviors* 2012 Apr;37 (4): 565-68.
34. - Nides M. Update on pharmacological options for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008; 121: S20-S31.
35. - Murray RP, Connett JE, Zapawa LM. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. *Nicotine Tob Res* 2009 Sep; 11 (9):1076-82.
36. - Coleman T, Cooper S, Thosnton DJ, et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012 ;366:808-18.
37. - Huhtasari F, Asplund K, Lundberg V, et al. Tobacco and myocardial infection is snuff less dangerous than cigarettes? *B Med J* 1992; 305:1252-56.

- 38.- Saul JE, Lien R, Schillo B, et al. Outcomes and cost-effectiveness of two nicotine replacement treatment delivery models for a tobacco quitline. *Int J Environ Res Public Health* 2011 May; 8 (5):1547-59
39. - Benowitz NL, Peng MW. Non nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13: 265-85.
40. - Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Oct; 295(1): 321-7.
41. - Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999 Mar 4; 340: 685-91
- 42.- Hayford KE, Patten CA, Rumman TA, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999 Feb; 174: 173-8.
43. - Sharf D, Sjiffman S, Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled-and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction*, 2004; 99(11):1462-9.
- 44.- Duncan MJ, Deener G, White JD, et al. Factors associated with relapse: lessons from a bupropion SR relapse prevention trial [poster].sixth Annual Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco; 2000 Feb 18-20; Arlington (VA).
45. - Rigotti NA, Thorndike AN, Duncan MJ, et al. Post-cessation weight gain in smokers taking bupropion: the effect of gender [abstract]. Sixth Annual Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco; 2000 Feb 18-20; Arlington (VA).
46. - Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59(4): 1007-1024.
47. - Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4: CD000031.
48. - Yolles JC, Armenta WA, Alao AO. Serum sickness induced by bupropion. *Ann Pharmacother* 1999 Sep; 33: 931-3.
49. - Drugdex Drug Evaluations. Englewood, International Health Care Series, 2000.

50. - Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of bupropion for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 767-773.
51. - Berigan TR. Treatment of smokeless tobacco addiction with bupropion and behavior modification. *Jama* 1999 Jan; 281(3): 120-6.
52. - Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of α_4 receptors: sufficient for reward, tolerance and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029-1032.
53. - Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med* 2008; 121 (4A): S32-42.
54. - Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, et al. Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and non smokers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (9): 991-998.
55. - Stack NM. Smoking cessation: an overview of treatment options with a focus on varenicline. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (11): 1550-1557.
56. -Burstein AH, Clark DJ, O'Gorman M, et al. Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between a smoking cessation therapy, varenicline and warfarin: an in vivo and in vitro study. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (11): 1421-1429.
57. - Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, a $\alpha_4\beta_2$ nicotine acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
58. - Jorenby DE, Hays JT, Rigotti Na, et al. Efficacy of varenicline a $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
59. - Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. N^o: CD006103. DOI: 10.1002/14651858. CD006103. pub 2.
60. - Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. *Thorax* 2008; Feb 8, online.

61. - Tonstad S, Torennsen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 64-71.
62. - McColl SL, Burstein AH, Reeves KR, et al. Human abuse liability of the smoking cessation drug varenicline in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (4): 607-614.
63. - Howard P, Knight C, Boler A, et al. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO simulation model: application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (6): 497-511.
64. - Bolin K, Mörk AC, Willers S, et al. Varenicline as compared to bupropion in smoking-cessation therapy-cost-utility results for Sweden 2003. *Respir Med* 2008; 102, 99-7 10.
65. - Stead LF, Perera F, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1) CD00146.
66. - Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Combination therapy for stopping smoking. *Drugs* 2010; 70 (6):643-50.
67. - Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotine receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 2006 Dec; 46 (12):1439-48.
68. - Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, et al. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2009 May, 11 (5):572-6.
69. - Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, et al. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2009 Mar; 11(3):234-9.
70. - Piper ME, Smith SS, Schlam TR et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009 Nov:66 (11):1253-62.
71. - Rasupach T, van Schayck CP. Pharmacotherapy for smoking cessation. Current advances and research topics. *CNS Drugs* 2011; 25 (5):371-382.

72. - Ray R, Tyndale RF, Lerman C, et al. Nicotine dependence pharmacogenetics: role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. *J Neurogenet* 2009; 23 (3) 252-61.
73. - Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD000031
74. - Wagena EJ, Knipschild P, Zeegers MPA. Should nortriptyline be used a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2005; 100: 317-326.
75. - Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 491-499.
76. - Pamelor (Nortriptyline HCl) (prescribing information) St Louis, MO: Mallinckrodt, Inc; 2006.
77. - Dhippayom T, Chaiyakunapruk, N, Jongchansittho T. Safety of nortriptyline at equivalent therapeutic doses for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34 (3) 199-210
78. - Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD000058.
79. - Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG, et al. Randomized controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (9):1025-8.
80. - Killian A, Bonese K, Rothberg RM, et al. Effects of passive immunization against morphine on heroin self administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1978 Sep; 9 (3): 347-52.
81. - Orson FM, Kinsey BM, Singh RA, et al. Substance abuse vaccines. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Oct; 1141:257-69.
82. - Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, et al. A nicotine conjugated vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioural and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000 Jan 1; 65 (1) 191-8.
83. - De Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov, G, et al. Nicotine hapten structure, antibody selectivity and effect relationships: results from a nicotine vaccine screening procedure. *Vaccine* 2010 Mar 2; 28 (10):2161-8.

84. - Roiko SA, Harris AC, LeSage MG, et al. Passive immunization with a nicotine-specific monoclonal antibody decreases brain nicotine levels but does not precipitate withdrawal in nicotine-dependent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009 Aug 93 (2): 105-11.
85. - Pravetoni M, Keyker DE, Raleigh MD, et al. Vaccination against nicotine alters the distribution of nicotine delivered via cigarette smoking inhalation to rats. *Biochem Pharmacol* 2011 May 1; 81 (9): 1164-70.
86. - Cornish KE, Harris AC, LeSage MG, et al. Combined active and passive immunization against nicotine: minimized monoclonal antibody requirements using a target antibody concentration strategy. *Int Immunopharmacol* 2011 Nov; 11 (11): 1809-15.
87. - LeSage MG, Keyler DE, Collins G, et al. Effects of continuous nicotine infusion on nicotine self-administration in rats; relationships between continuously infused and self-administered nicotine doses and serum concentrations. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Nov, 170 (3): 278-86.
88. - Keyler DE, Roiko SA, Benihabib E, et al. Monoclonal nicotine-specific antibodies reduce nicotine distribution to brain in rats. Dose- and affinity- response relationships. *Drug Metab Dispos* 2005 Jul; 33 (7):1056-61.
89. - De Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov G et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in de rat nucleus accumbens shell. *Respiration*. 2002; 69:247-253.
90. - Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharm Ther*. 2005; 78:456-467.
91. - Hatsukami DK, Jorenby DE, Gonzales D, et al. Immunogenicity and smoking-cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Mar; 89 (3): 392-9.
92. - Siu ECK, Tyndale RF. Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 541-564.
93. - Ziedonis B, Hitsman B, Beckman JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008; 10 (12): 1601-1715.

94. - Matthews AM, Wilson VB, Mitchell SH. The role of Antipsychotics in smoking and smoking cessation. *CNS Drugs* 2011; 25 (4):299-315.
95. - Grunder G, Hippus H, Carlsson A. The “atypicality” of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8 (3): 197-202.
96. - Stahl SM. Describing and atypical antipsychotic: receptor binding and its role in pathophysiology. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; Suppl. 3:9-13.
97. - De Hann L, Booij J, Lavalaye J, et al. Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 183:500-505.
98. - Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonist for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Mar 16 (3): CD005353.
99. - Sood A, Ebbert JO, Wyatt KD, et al. Gabapentin for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2010 Mar; 12 (3):300-4.
100. - Weinberger AH, Reutenauer EL, Jatlow PI, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend* 2010 Mar 1; 107 (2-3):188-95.
101. - Franklin TR, Harper D, Kampman K, et al. The GABA_B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind, placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend* 2009 Jul 1; 103 (1-2):30-6.
102. - Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, et al. Olanzapine reduces urges to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008 Jun; 16 (3):215-22.
103. - Filozof C, Fernández Pinilla C, Fernández Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity Reviews* 2004 5, 95-103.

