
Tratamiento farmacológico. Psicofármacos

PILAR ALEJANDRA SÁIZ MARTÍNEZ⁽¹⁾; M^a PAZ GARCÍA-PORTILLA GONZÁLEZ⁽¹⁾; SARA MARTÍNEZ BARRONDO⁽²⁾; M^a TERESA BASCARÁN FERNÁNDEZ^(2, 3); BEGOÑA PAREDES OJANGUREN⁽³⁾; JULIO BOBES GARCÍA⁽⁴⁾

(1) Profesor Titular de Psicología Médica.

(2) Colaborador de Honor – Dpto. de Medicina - Área de Psiquiatría.

(3) Doctorando Área de Psiquiatría.

(4) Catedrático de Psiquiatría.

Lugar de Trabajo: Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

Enviar correspondencia a: Julio Bobes García. Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Julián Clavería 6 – 3º. 33006 Oviedo (Asturias). Tfno/Fax: +34 985 10 3553. E-mail: bobes@uniovi.es.

RESUMEN

La terapia sustitutiva de nicotina ha sido, durante varios años, el único tratamiento farmacológico de primera línea en la cesación del hábito tabáquico. En el momento actual, existe otra sustancia que ha demostrado eficacia: bupropión. El bupropión fue desarrollado e introducido inicialmente en Estados Unidos (pero no en España) como antidepresivo atípico y, posteriormente, se observó su capacidad para reducir la urgencia de fumar y el craving, existiendo ensayos clínicos que han demostrado que es un fármaco efectivo en el abandono del tabaquismo. Los fármacos de primera línea para la cesación del hábito tabáquico (terapias sustitutivas de nicotina y bupropión) son útiles en el tratamiento de muchos fumadores, pero se muestran inefectivos en otro porcentaje importante de ellos. Evidencias procedentes de estudios preclínicos y clínicos ponen de manifiesto que diversos neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, serotonina, opioides endógenos, entre otros) están implicados en la dependencia de nicotina y podrían contribuir tanto al mantenimiento del consumo de tabaco como a las recaídas. En los últimos años se han ensayado en el tratamiento de la dependencia de nicotina, con mayor o menor éxito, numerosos fármacos ya existentes como la mecamilamina, clonidina, naltrexona, antidepresivos, bupropión y selegilina. De igual modo, se están desarrollando e investigando nuevas aproximaciones terapéuticas como el rimonabant (bloqueante selectivo de receptores cannabinoides tipo 1) o las técnicas de inmunización activa y pasiva.

Palabras clave: Dependencia de nicotina. Tratamiento farmacológico. Bupropión. Prevención de recaídas.

ABSTRACT

Nicotine replacement therapies has been the first line drugs treatment for smoking cessation for many years. Currently other drug of proved efficacy is also available: bupropion. Bupropion was developed and initially introduced in the United States (but not in Spain) as an atypical antidepressant but was subsequently noted to reduce the urges to smoke and craving, and shown in clinical trials to be effective in smoking cessation. However, although some cigarette smokers are able to quit, many are not, and first line medications to assist in smoking cessation (nicotine replacement therapies and bupropion) are ineffective in many remaining smokers. Evidence from preclinical and clinical studies indicates that several neurotransmitter systems mediate the neurobiology of nicotine dependence and might contribute to the process of smoking maintenance and relapse, including dopamine, noradrenaline, serotonin, endogenous opioids, etc. Several existing medications (mecamylamine, clonidine, naltrexone, antidepressants, bupropion, selegiline) are being tested as treatments for nicotine dependence. Furthermore, novel investigational agents (rimonabant –a selective cannabinoid-1 receptor antagonist- and passive and active immunization) are under development as effective treatment for nicotine dependence.

Key words: Nicotine dependence. Pharmacological approach. Bupropion. Relapse prevention.

INTRODUCCION

En el momento actual existen dos modalidades terapéuticas farmacológicas consideradas de primera línea, por las evidencias que existen sobre su efectividad, en el tratamiento del tabaquismo. Por un lado estarían los tratamientos sustitutivos de nicotina, ya revisados en el capítulo previo y, por otro, el bupropión. Además existen otra serie de fármacos (antidepresivos, antagonistas del receptor de nicotina, agonistas adrenérgicos alfa-2, antagonistas opioides, ansiolíticos...) cuya utilidad ha sido ensayada con mayor o menor éxito, y que constituirían tratamientos de segunda línea.

Hasta la fecha no se han podido evidenciar indicaciones específicas para cada tipo de terapia, por lo que las recomendaciones de uso se apoyan en las contraindicaciones específicas de cada tratamiento, la familiaridad del clínico y las características (antecedentes de depresión, preocupación por el peso) y preferencias del fumador (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003).

Salvo circunstancias especiales, a todos los fumadores que deseen dejar de fumar se les debe de recomendar un tratamiento farmacológico de primera línea. Si bien, merecen consideración especial las personas con contraindicaciones médicas, los fumadores de menos de 10 cigarrillos/día, las embarazadas y lactantes y los adolescentes (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003)

Los fármacos efectivos para el tratamiento del tabaquismo deberían de ser capaces de modificar cinco aspectos relacionados con el

hábito de fumar y de ese modo contribuir a la cesación de dicho hábito y a la facilitación de una abstinencia prolongada (Tabla 1).

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE PRIMERA LINEA

Tratamiento sustitutivo de nicotina (TSN)

El tratamiento sustitutivo de nicotina (TSN) consiste en administrar nicotina, en cantidad suficiente para evitar el síndrome de abstinencia (Tabla 2), pero no suficiente para generar dependencia, por una vía distinta a la habitualmente utilizada en el consumo de cigarrillos (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1995). Se recomienda el uso de TSN en los fumadores que superen los 10 cigarrillos/día, siempre que no existan patologías médicas que lo contraindiquen (Fiore et al, 2000). Hasta el momento existen 5 tipos de sustitutivos que han demostrado ser efectivos en la cesación del hábito tabáquico (Silagy et al, 1998): chicle de nicotina, parche de nicotina, aerosol nasal, comprimidos de nicotina para chupar, inhalador bucal y tabletas sublinguales. Todos ellos están actualmente en el mercado español con excepción del inhalador bucal y las tabletas sublinguales (Pinet, 2003). El paciente debe de dejar de fumar antes de la utilización de los TSN.

Técnicas metaanalíticas ponen de manifiesto tasas de abstinencia a los 6 meses de 13.9-23.8% y a más largo plazo de 8.3-12.7% (Silagy et al, 1998). Dicho de otro modo, estas formulaciones obtienen tasas

Tabla 1. Características del fármaco efectivo para el tratamiento del tabaquismo

- Ayudar a cesar el uso de cigarrillos
- Reducir el efecto reforzador de la nicotina
- Atenuar los síntomas de abstinencia somáticos y psicológicos
- Minimizar el craving
- Reducir el riesgo de recaídas

Modificado de Cryan et al (2003)

Tabla 2. Abstinencia de nicotina (Criterios DSM-IV-TR)

- A. Consumo de nicotina durante al menos algunas semanas
- B. Interrupción brusca o disminución de la cantidad de nicotina consumida, seguida a las 24 horas por cuatro (o más) de los siguientes signos:
 - 1. estado de ánimo disfórico o depresivo
 - 2. insomnio
 - 3. irritabilidad, frustración o ira
 - 4. ansiedad
 - 5. dificultades de concentración
 - 6. inquietud
 - 7. disminución de la frecuencia cardíaca
 - 8. aumento del apetito o del peso
- C. Los síntomas del criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

American Psychiatric Association (2002)

de cesación dos veces superiores a las del placebo, disminuyen los síntomas de abstinencia y disminuyen el craving por el tabaco (Fiore et al, 2000). A pesar de que, como ya se ha mencionado, el TSN tiene más eficacia que el placebo en la cesación del hábito tabáquico, las tasas de recaídas al primer año son muy elevadas, del 80% (Murray et al, 1997). El TSN se ha consolidado como un elemento terapéutico farmacológico de primera línea, con pocas contraindicaciones y secundarismos, como se ha puesto de manifiesto en diversos metaanálisis en los que se incluyen más de 100 estudios realizados en un número de fumadores superior a 35.000 (Carreras et al, 2003).

Las características específicas de cada uno de estos tipos de tratamiento se exponen en detalle en el capítulo previo.

Bupropión

El bupropión, en su forma de liberación retardada, es el primer tratamiento farmaco-

lógico no nicotínico aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo (Hurt et al, 1997). La utilidad del bupropión en el tratamiento tabaquismo comenzó a ser estudiada tras la observación clínica de que los pacientes deprimidos que utilizaban este fármaco disminuían su hábito tabáquico (Balfour, 2001). Una primera explicación a este hecho podría basarse en que existen datos clínicos que establecen un vínculo entre el afecto negativo y la propensión a fumar y también con una mayor dificultad para dejar dicho hábito (Markou y Kenny, 2002). No obstante, el bupropión es igualmente eficaz, en la cesación del tabaquismo, en pacientes con y sin antecedentes de depresión, lo que sugiere que su acción en el tratamiento del tabaquismo es independiente de sus propiedades antidepressivas (Hayford et al, 1999).

Aunque existen datos contradictorios, su mecanismo de acción podría estar relacionado con su modesta capacidad para inhibir la recaptación de dopamina y norepinefrina (Ascher et al, 1995). Los efectos

sobre la neurotransmisión noradrenérgica serían responsables de su efecto sobre los síntomas de abstinencia y sus acciones dopaminérgicas actuarían sobre la capacidad de refuerzo y las propiedades adictivas de la nicotina y explicarían su efecto anti-cra-ving. Recientemente, se ha descrito que el bupropión también actúa como antagonista no competitivo de receptores nicotínicos (Slemmer et al, 2000; Kotlyar et al, 2001).

El tratamiento se inicia con 150 mg/día durante una semana y posteriormente se incrementa la dosis a 300 mg/día (en dos tomas separadas al menos 8 horas). Durante la segunda semana se fija el día de dejar de fumar (la concentración plasmática estable del bupropión y sus metabolitos se alcanza al cabo de 5 y 8 días, respectivamente) (Hsyu et al, 1997). La duración del tratamiento oscila entre 8-12 semanas, aunque la FDA ha aprobado su uso en mantenimientos más prolongados (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003), ya que, recientemente, se ha probado su utilidad en la evitación de recaídas y en la reducción de la ganancia de peso asociada al cese del consumo de tabaco cuando su uso se prolonga durante 12 meses (Hays et al, 2001). Hay que recordar que si bien las tasas de abstinencia tras el período inicial de tratamiento se sitúan en torno al 30-40%, al año de su finalización

son de aproximadamente un 20% (Hurt et al, 1997).

Aunque son necesarios más estudios, datos preliminares ponen de manifiesto que los antecedentes de trastorno afectivo y una preocupación importante por el aumento de peso serían características específicas de pacientes candidatos a ser tratados con bupropión (Fiore et al, 2000; NICE, 2002).

El bupropión es un fármaco habitualmente bien tolerado tanto en fumadores de población general (Hurt et al, 1997; Jorenby et al, 1999; Hays et al, 2001), como en pacientes con enfermedad respiratoria crónica (Tashkin et al, 2001) o con patología cardiovascular (McRobbie et al, 2001). Los efectos adversos más frecuentes consisten en: insomnio, sequedad de boca, cefaleas, náuseas y reacciones dermatológicas (Hurt et al, 1997; Jorenby et al, 1999) (Tabla 3). El riesgo de convulsiones es dosis dependiente y a dosis terapéuticas es del 0.1% (similar al de otros antidepresivos) (Holm y Spencer, 2000).

El bupropión está contraindicado en personas con hipersensibilidad a este fármaco o a los excipientes de su formulación, en personas con historia actual o previa de epilepsia, pacientes con historia de anorexia o bulimia nerviosa, cirrosis hepática grave y trastorno bipolar. De igual modo, debería de ser usado con gran precaución o evitado en pacientes

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de bupropión*

Generales	Dolor cervical, reacción alérgica
Cardiovasculares	Sofocos, hipertensión
Digestivos	Sequedad de boca, aumento del apetito, anorexia
Musculoesqueléticos	Artralgia, mialgia
Sistema Nervioso	Insomnio**, inestabilidad, temblor, somnolencia, dificultad de concentración
Respiratorios	Bronquitis
Dermatológicos	Prurito, erupción, piel seca, urticaria
Otros	Disgeusia

*Reportados con frecuencia superior al 1%

**Afecta al 30-40% de las personas que consumen el fármaco

Modificado de Becoña (2004)

con factores que predispongan a un menor umbral convulsivo (historia de traumatismo craneal, tumores del SNC, proceso de deshabitación alcohólica o benzodiacepínica, diabéticos tratados con insulina o fármacos hipoglicemiantes) y en pacientes a tratamien-

to con sustancias que disminuyan el umbral convulsivo (teofilina, antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa –IMAOs-, corticosteroides, etc.) (Tabla 4) (Roddy, 2004).

Las interacciones farmacológicas del bupropión se resumen en la tabla 5.

Tabla 4. Contraindicaciones del uso de bupropión

1. Hipersensibilidad al fármaco
2. Trastornos convulsivos actuales o pasados
3. Historia de anorexia o bulimia nerviosa (menor umbral convulsivo)
4. Historia de trastorno bipolar
5. Existencia de factores de riesgo que predispongan a las convulsiones (historia de traumatismo craneal o de tumores cerebrales, proceso de deshabitación alcohólica o de retirada de benzodiacepinas)
6. Tratamiento concomitante con fármacos que disminuyan el umbral convulsivo (antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, antipsicóticos, teofilina, tramadol o corticosteroides, agentes hipoglicemiantes o insulina)
7. Cirrosis hepática grave
8. Embarazo (atraviesa la placenta) y lactancia (se excreta por leche humana)

Modificado de Lorenzo y Ladero, 2003; Becoña, 2004; Roddy, 2004

Tabla 5. Interacciones farmacológicas del bupropión

Fármaco	Mecanismo de acción	Precaución
Antidepressivos (desipramina, fluvoxamina) Antipsicóticos (risperidona, tioridazina) Antiarrítmicos (propafenona, flecainida) β-bloqueantes (metoprolol)	Bupropión prolonga la acción de fármacos metabolizados por el citocromo p450 (CTP2D6)	Utilizar dosis bajas de esos fármacos
Antiepilépticos (carbamacepina, fenobarbital, fenitoína)	Inducen el metabolismo del bupropión	No se aconseja incrementar la dosis de bupropión ya que éste está contraindicado en epilepsia
Levodopa	Datos clínicos limitados sugieren mayor riesgo de efectos adversos	Administrar el bupropión con precaución
IMAOs (incluido moclobemida)	No utilizar bupropión hasta pasados 14 días tras la última toma de IMAO	
Ritonavir	Incrementa niveles plasmáticos de bupropión	Evitar uso concomitante

Modificado de Roddy (2004)

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE SEGUNDA LINEA (Tabla 6)

Antagonistas de receptores nicotínicos (Mecamilamina)

La mecamilamina es un bloqueador no competitivo de los receptores nicotínicos, centrales y periféricos, que reduce los efectos

subjetivos del tabaco. El uso de este fármaco en la cesación del hábito tabáquico se basa en su capacidad para reducir los efectos subjetivos positivos asociados al consumo de cigarrillos y el craving (George y O'Malley, 2004). Debido a su efecto bloqueante ganglionar periférico el uso de este fármaco se acompaña de numerosos efectos secundarios tales como íleo, estreñimiento,

Tabla 6. Tratamientos farmacológicos no nicotínicos disponibles para el tratamiento de la dependencia de nicotina

Tratamiento	Ruta de administr. (dosis)	Mecanismo de acción
<i>Primera línea</i> Bupropión	Oral (300 mg/día en 2 tomas)	Bloquea recaptación de DA y NA, antagonismo no competitivo de receptores nicotínicos. Reduce el efecto reforzador de nicotina, el síndrome de abstinencia y el craving
<i>Segunda línea</i> Mecamilamina	Oral (5-20 mg/día)	Antagonista no competitivo de receptores nicotínicos. En combinación con TSN reduce el efecto reforzador de nicotina, el síndrome de abstinencia y el craving
Clonidina	Oral (0.6-1.2 mg/día)	Agonista alfa-2 adrenérgico. Reduce sintomatología del síndrome de abstinencia
Naltrexona	Oral (50-100 mg/día)	Antagonista opioide. Reduce el síndrome de abstinencia y el craving
Antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, doxepina)	Oral (100-250 mg/día)	Bloquean recaptación de NA y 5-HT. Reducen síndrome de abstinencia y sintomatología depresiva comórbida
Moclobemida	Oral (400 mg /día)	RIMA (incrementa niveles de NA y 5-HT). Podría ser útil en fumadores con trastornos del humor comórbidos
Buspirona	Oral (15-40 mg/día)	Agonista parcial 5-HT _{1A} (disminuye liberación de 5-HT). Podría ser útil en fumadores con síntomas de ansiedad comórbidos
Selegilina	Oral (10 mg/día)	Inhibidor selectivo MAO-B (incrementa DA a nivel sináptico). Podría reducir efecto reforzador de nicotina, síndrome de abstinencia y craving
Modificado de George y O'Malley (2004)		

hipotensión, retención urinaria, trastornos de la acomodación visual, etc. No obstante, a dosis de 5-10 mg/día los efectos secundarios son mínimos, siendo el más frecuente el estreñimiento. Existen dos estudios que sugieren que el empleo combinado de mecamilamina más TSN aporta resultados superiores a los del empleo de TSN más placebo (Rose et al, 1994, 1998). Sin embargo, cuando este fármaco se administra a fumadores que no desean finalizar su hábito, el consumo de tabaco se incrementa para revertir el bloqueo de receptores nicotínicos (Stolerman et al, 1973; Clarke, 1991).

Agonistas alfa-2 adrenérgicos (Clonidina)

La clonidina es un inhibidor de la actividad noradrenérgica central por estímulo de los receptores adrenérgicos alfa-2 presinápticos. Existen ensayos clínicos (Glassman et al, 1988, 1993; Nana y Praditsuwan, 1998) y metaanálisis (Covey y Glassman, 1991; Gourlay y Benowitz, 1995) que ponen de manifiesto que la clonidina es más eficaz que el placebo en la cesación del hábito tabáquico, especialmente, en mujeres (Covey y Glassman, 1991). No obstante, los efectos adversos de este fármaco (sedación, hipotensión ortostática y estreñimiento, entre otros) limitan su utilización. Ensayos más recientes utilizando formulación transdérmica (Niaura et al, 1996) también muestran una cierta eficacia de la sustancia. No obstante, hasta el momento, la clonidina es considerado un tratamiento de segunda línea en la cesación del tabaquismo.

Antagonistas opioides (Naltrexona)

La naltrexona es un antagonista opioide de acción prolongada. Su utilización se ha cimentado en el hecho de que la nicotina estimula la "descarga" de opioides endógenos que contribuyen a su efecto adictivo. Hasta la fecha existen evidencias muy escasas de que la naltrexona usada sola facilite el cese de consumo de tabaco (Wong et al, 1999). Sin embargo su utilización en com-

binación con TSN (versus TSN más placebo) ofrece resultados más esperanzadores (Krishnan-Sarin et al, 2003). Por otra parte, este último estudio pone de manifiesto que el uso de naltrexona reduce la ganancia ponderal asociada al dejar de fumar.

Otros antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos

Varios antidepresivos tricíclicos que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, como la nortriptilina (Hall et al, 1998, 2002; Prochazka et al, 1998) y la doxepina (Edwards et al, 1989), podrían facilitar el cese del hábito tabáquico en combinación con otras estrategias psicoterapéuticas.

Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A

La moclobemida, un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A (RIMA), ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico controlado con placebo (Berlin et al, 1995).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En relación a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina cabe señalar que la mayoría de estudios realizados con fluoxetina sola (Niaura et al, 2002) o de fluoxetina o paroxetina en combinación con TSN (Blondal et al, 1999; Killen et al, 2000) son poco concluyentes o aportan resultados negativos. Análisis post hoc de los ensayos negativos realizados con fluoxetina ponen de manifiesto su posible eficacia en el subgrupo de fumadores con antecedentes de depresión mayor.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

La venlafaxina, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, podría tener utilidad como tratamiento adicional de las personas que quieren cesar el hábito tabáquico (Cinciripini et al, 1998).

Ansiolíticos (*Buspirona*)

La ansiedad es uno de los síntomas de la abstinencia de nicotina y, por otra parte, el fumar reduce alguna de las medidas de ansiedad y puede reducir la ansiedad mediada por el estrés (Pinet, 2003). Partiendo de dicha base se han probado diferentes ansiolíticos durante las primeras semanas de cesación del hábito tabáquico, aunque los resultados no han sido concluyentes. Concretamente, la buspirona (agonista serotoninérgico de efecto ansiolítico) se ha mostrado, en un ensayo controlado con placebo, eficaz, únicamente, en personas con elevados niveles de ansiedad previa y sólo mientras consumían la sustancia (Cinciripini et al, 1995).

Otros fármacos

Datos preliminares, ponen de manifiesto que la selegilina, un inhibidor selectivo de la MAO-B (y, por tanto, agonista dopaminérgico indirecto), es superior al placebo en la cesación del hábito tabáquico (George et al, 2003).

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN FASE DE DESARROLLO

Inmunización

Actualmente están en fase de desarrollo técnicas de inmunización pasiva y activa que se basan en la administración de agentes periféricos bloqueantes de la nicotina. De este modo, se frenaría la entrada de la nicotina en el cerebro y, por tanto, disminuirían sus acciones en el SNC. La inmunización activa consiste en la administración de una vacuna antinicotina que induce la formación anticuerpos antinicotina, en el individuo, que se ligan a la nicotina circulante, inhibiendo su capacidad de entrar en el SNC y ejercer sus acciones reforzadoras y adictivas (Malin et al, 2001; Carrera et al, 2004). La inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos monoclonales antinicotina (Carrera

et al, 2004). Estas novedosas aproximaciones terapéuticas podrían llegar a constituir opciones efectivas en el manejo de la adicción a la nicotina, facilitando el inicio de la abstinencia y previniendo recaídas.

Fármacos antiobesidad

Recientemente, ha sido ensayado en clínica un bloqueante selectivo de receptores de cannabis tipo 1 (CB1), llamado rimonabant. Esta sustancia inhibe el receptor CB1 que constituye uno de los dos receptores descubiertos hasta la actualidad del sistema endocannabinoide y que se localiza, preferentemente, en cerebro y tejido adiposo. Este receptor está fundamentalmente relacionado con la ingesta de alimentos y con la dependencia a la nicotina.

Esta sustancia ha demostrado disminuir el sobrepeso/obesidad a costa de disminuir la grasa abdominal e incrementa el colesterol HDL, disminuye triglicéridos y mejora el balance glucosa-insulina. Esta actuación sobre factores de riesgo, según los resultados obtenidos, en la Universidad de Cincinnati, en 787 fumadores, en un estudio doble-ciego, controlado frente a placebo (STRATUS-US), contribuye a disminuir no sólo la adicción a la nicotina, sino también al alcohol y, por tanto mejora varios de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Esta sustancia, rimonabant, está siendo también estudiada a largo plazo (12 meses) en 32 centros europeos y 54 centros de otros países no americanos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 2002.
- (2) Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.

- (3) Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 53-57.
- (4) Becoña E. Guía clínica para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Palma de Mallorca: Socidrogalcohol, 2004.
- (5) Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Launay JM, Olivares R, Millet V et al. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 444-452.
- (6) Blondal T, Gudmundsson LJ, Tomasson K, Jonsdottir D, Hilmarsdottir H, Kristjansson F et al. The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation--a randomized trial. *Addiction* 1999; 94: 1007-1015.
- (7) Carrera MR, Ashley JA, Hoffman TZ, Isomura S, Wirsching P, Koob GF et al. Investigations using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 563-570.
- (8) Carreras JM, Quesada M, Maldonado B, Sánchez-Agudo L. Terapia sustitutiva con nicotina en el tratamiento actual del tabaquismo. *Prevención del Tabaquismo* 2003; 5: 19-28.
- (9) Cinciripini PM, Lapitsky L, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ 3rd, van Vunakis H. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 182-191.
- (10) Cinciripini PM, McClure JB. Smoking cessation: recent developments in behavioral and pharmacologic interventions. *Oncology* 1998; 12: 249-270.
- (11) Clarke PB. Nicotinic receptor blockade therapy and smoking cessation. *Br J Addict* 1991; 86: 501-505.
- (12) Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991; 86: 991-998.
- (13) Cryan JF, Gasparini F, van Heeke G, Markou A. Non-nicotinic neuropharmacological strategies for nicotine dependence: beyond bupropion. *Drug Discov Today* 2003; 8: 1025-1034.
- (14) Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 373-376.
- (15) Fiore MC, Bailay WC, Cohen SJ. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, June 2000.
- (16) George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 136-143.
- (17) George TP, O'Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 42-48.
- (18) Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259: 2863-2866.
- (19) Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 670-679.
- (20) Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995; 50:197-207.
- (21) Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 683-690.
- (22) Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 930-936.
- (23) Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174:173-178.
- (24) Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-433.

- (25) Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-1024.
- (26) Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 737-743.
- (27) Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
- (28) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
- (29) Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, Hayward C, Sussman L, Rothman M et al. Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 883-889.
- (30) Kotlyar M, Golding M, Hatsukami DK, Jamerson BD. Effect of nonnicotine pharmacotherapy on smoking behavior. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1530-1548.
- (31) Krishnan-Sarin S, Meandzija B, O'Malley S. Naltrexone and nicotine patch smoking cessation: a preliminary study. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 851-857.
- (32) Lorenzo P, Ladero JM. Dependencia tabáquica. Tabaco y nicotina. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I (eds.). *Drogodependencias. Farmacología. Patología. Psicología. Legislación*. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2003.
- (33) Malin DH, Lake JR, Lin A, Saldana M, Balch L, Irvin ML et al. Passive immunization against nicotine prevents nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 87-92.
- (34) Markou A, Kenny PJ. Neuroadaptations to chronic exposure to drugs of abuse: relevance to depressive symptomatology seen across psychiatric diagnostic categories. *Neurotox Res* 2002; 4: 297-313.
- (35) McRobbie H, Aaserud E, Lefrandt JD. Bupropion SR (Zyban) is an effective and well-tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: an international study. Paper presented at the SRNT Meeting, Paris, Septiembre, 2001.
- (36) Murray RP, Voelker HT, Rakos RF, Nides MA, McCutcheon VJ, Bjornson W. Intervention for relapse to smoking: the Lung Health Study restart programs. *Addict Behav* 1997; 22: 281-286.
- (37) Nana A, Praditsuwan R. Clonidine for smoking cessation. *J Med Assoc Thai* 1998; 81: 87-93.
- (38) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. *Technology Appraisal Guidance*, nº 39. London, 2002.
- (39) Niaura R, Brown RA, Goldstein MG, Murphy JK, Abrams DB. Transdermal clonidine for smoking cessation: a double-blind randomized dose-response study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1996; 4: 285-291.
- (40) Niaura R, Spring B, Borrelli B, Hedeker D, Goldstein MG, Keuthen N et al. Multicenter trial of fluoxetine as an adjunct to behavioral smoking cessation treatment. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 887-896.
- (41) Pinet C. Tratamiento del tabaquismo. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M (eds.). *Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias*. Barcelona: Ars Medica, 2003.
- (42) Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-2039.
- (43) Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004; 328: 509-511.
- (44) Rose JE, Behm FM, Westman EC, Levin ED, Stein RM, Ripka GV. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.
- (45) Rose JE, Behm FM, Westman EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 331-343.
- (46) Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Database of abstracts of reviews of effectiveness. En: *Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 1998.

- (47) Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-327.
- (48) Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Manuales SEPAR, Tabaquismo. Volumen 1*. Madrid: SEPAR, 1995.
- (49) Sociedad Española de Psiquiatría. *Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras adicciones*. Barcelona: Euromedice, 2003.
- (50) Stolerman IP, Goldfarb T, Fink R, Jarvik ME. Influencing cigarette smoking with nicotine antagonists. *Psychopharmacologia* 1973; 28: 247-259.
- (51) Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-1575.
- (52) Wong GY, Wolter TD, Croghan GA, Croghan IT, Offord KP, Hurt RD. A randomized trial of naltrexone for smoking cessation. *Addiction* 1999; 94: 1227-1237.

