

## Nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento del tabaquismo

J. POMARES; M. LOZANO.

Servicio de Psiquiatría, Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Enviar correspondencia a:  
M. Lozano mlozano@hrc.insalud.es

### RESUMEN:

El consumo de tabaco constituye el consumo perjudicial de sustancias tóxicas más frecuente en España y el tabaquismo la enfermedad psiquiátrica más prevalente.

Es un factor de riesgo en enfermedades vasculares, respiratorias y oncológicas, por lo que su prevención y su tratamiento debe de ser uno de los principales objetivos de la política sanitaria.

Se realiza una revisión de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo referidos en la bibliografía de los últimos años y en los estudios de meta-análisis. Se analizan la efectividad terapéutica de los tratamientos sustitutivos con nicotina, los fármacos no antidepresivos y los fármacos antidepresivos. Se enfatizan los tratamientos que han demostrado más eficacia, la nicotina y el bupropion.

Se concluye que, en relación a otros tratamientos farmacológicos, los tratamientos con nicotina y bupropion han demostrado suficiente eficacia frente a placebo y son fármacos adecuados para tratar la dependencia a la nicotina. Se propone la utilización de bupropion con o sin nicotina dependiendo de que la cantidad consumida haga preveer síntomas de abstinencia.

**Palabras Clave:** *tabaquismo, tratamiento del tabaquismo, nicotina, bupropion.*

### ABSTRACT:

The use of tobacco constitutes the most common harmful use of psychoactive substances in Spain, and smoking the most prevalent psychiatric disorder.

It is a risk factor in vascular, respiratory and oncologic illnesses, and its prevention and treatment must, therefore, be one of the principal objectives of health policy.

The pharmacological treatments for giving up smoking referred to in the most recent bibliography and meta-analysis studies are reviewed. Therapeutic efficacy of nicotine replacement, antidepressant and non-antidepressant drugs is analysed. There is an emphasis on treatments that have proved most effective, nicotine and bupropion.

The conclusion is that, in comparison with other pharmacological treatments, nicotine and bupropion have demonstrated sufficient efficacy compared with placebo and are appropriate drugs to treat nicotine dependency.

The use of bupropion with or without nicotine is proposed depending on whether the quantity of tobacco used may lead to future withdrawal symptoms.

**Key words:** *smoking, giving up smoking, nicotine, bupropion.*

### INTRODUCCIÓN

El tabaquismo ha pasado en los últimos años de considerarse una práctica poco saludable a estar incluida en las más recientes clasificaciones psiquiátricas entre los trastornos por abuso de sustancias, con sus características de dependencia y abstinencia (1). La sustancia adictiva del tabaco, la nicotina, es una de las drogas que más rápidamente producen tolerancia y dependencia física, lo que unido

a su fácil accesibilidad, incluso en menores de edad, y a la ausencia del componente de marginalidad y de rechazo social asociado a otras drogas explica por qué la dependencia al tabaco se ha constituido en la patología psiquiátrica más prevalente en España (2).

El tabaco contiene nicotina, monóxido de carbono y alquitrán, los dos primeros son factores de riesgo cardiovascular y el último es una sustancia cancerígena e irritante.

El tabaco es un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica, la arteriopatía periférica, la EPOC y diversos tipos de cánceres.

El consumo de tabaco constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular junto con la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, y de estos, el único totalmente erradicable, al menos en teoría. En pacientes con patologías cardiovasculares severas como I.A.M., la abstinencia constituye un factor pronóstico fundamental, a pesar de lo cual un número importante de pacientes continúan fumando. Kubota (3) siguió a 4863 pacientes ingresados en una planta de cardiología, encontrando que a los 18 meses después del alta continuaban fumando el 38%, mientras que Van Berkel estudió a 1044 pacientes con I.A.M., encontrando que a los 28 días después del alta hospitalaria fumaban el 45% (4).

Todas estas circunstancias son indicativas de la importancia sanitaria que tiene el tabaquismo y de la necesidad de plantear intervenciones eficaces en su prevención y su tratamiento.

El objetivo de este artículo es revisar el conocimiento actual de la eficacia de los distintos fármacos para el tratamiento de la dependencia de la nicotina, especialmente los más recientes.

### **I. Tratamientos sustitutivos con nicotina.**

La administración de nicotina en diversas formas, inicialmente en chicles, más tarde parches y más recientemente mediante inhaladores o spray intranasal, constituye la forma de tratamiento más antigua y extendida del tabaquismo, habiendo demostrado su eficacia en numerosos ensayos clínicos y, al menos, dos meta-análisis. En el último de ellos, Silagy y cols. revisaron 53 ensayos clínicos controlados, encontrando en 50 de ellos una eficacia superior a placebo (5).

La forma de administración más antigua, el chicle, fue la empleada en un mayor número de ensayos, 39, demostrando una eficacia media global del 18% frente al 10.8% del placebo.

El parche de nicotina fue empleado en 9 ensayos, mostrando una eficacia del 20.5% frente a 10.8% del placebo.

Por último, el spray intranasal y el inhalador fueron empleados en un ensayo clínico cada uno, consiguiendo tasas de abstinencia del 25.9 y 18.6% respectivamente.

Estudiando muestras hospitalarias la eficacia fue inferior, con tasas de abstinencia del 14.9% frente al 10.5% con placebo en tratamientos con chicle y del 25.2% frente al 18.5% empleando parches.

## **II. Tratamientos farmacológicos no nicotínicos.**

### **Fármacos no antidepresivos.**

#### **BUSPIRONA**

La buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico, fue propuesto como tratamiento para la abstinencia tabáquica por sus cualidades sedantes y ansiolíticas y su escasa capacidad de producir adicción. Sin embargo, en un estudio realizado por Robinson y cols. (6) en 1992 sobre 54 pacientes no se mostró superior a placebo en la supresión de la sintomatología de abstinencia tras 2 semanas de administración (placebo: 52%, buspirona: 62%, p: 0.76).

#### **CLONIDINA**

La clonidina, un agonista alfa-adrenérgico empleado como hipotensor y en tratamientos de desintoxicación a opiáceos, ha sido objeto de varios estudios controlados.

Franks y cols. (7) estudiaron 213 fumadores que habían abandonado el consumo de tabaco, encontrando síntomas de abstinencia en el 33% de los tratados con clonidina frente a un 34% de los tratados con placebo.

En otro estudio, Gourley y cols. (8) analizaron los efectos de la administración de dosis variables de clonidina tras la suspensión del consumo de tabaco, encontrando una disminución del "craving" a las 4 semanas con dosis de 300mg/día, pero esto no se tradujo en mayores tasas de abstinencia.

#### **NALTREXONA**

La naltrexona, un antagonista de los receptores opioides de vida media larga y administración oral empleada en el tratamiento de deshabitación a opiáceos, ha sido estudiada como terapia en otras adicciones como el alcoholismo o el consumo de tabaco, al postularse que bloquearía la acción de los opioides endógenos responsables del refuerzo del consumo.

Sutherland y cols. (9) no encontraron ningún efecto en las pautas de consumo de 12 fumadores tras la administración de naltrexona en dosis de 50 a 100mg.

Covey y cols. (10), en un estudio doble ciego con 68 fumadores de más de 20 cigarrillos al día y con intentos previos de abandono, no encontraron diferencias significativas en las tasas de abstinencia conseguidas entre los que recibieron 50 mg de Naltrexona durante cuatro semanas y los que recibieron placebo.

## Fármacos antidepresivos.

### DOXEPINA

Edwards y cols. (11) administraron 150mg. de doxepina a 9 fumadores, obteniendo tasas de abstinencia superiores a las obtenidas entre 10 pacientes tratados con placebo, pero sus resultados no han sido confirmados en ensayos posteriores

### NORTRIPTILINA

Hall y cols. (12) realizaron un estudio multifactorial con el antidepresivo nortriptilina en dosis de 50 a 100mg/día junto con terapia cognitivo-conductual en pacientes con y sin antecedentes de depresión mayor, encontrando tasas de abstinencia a las 64 semanas significativamente superiores en el grupo tratado con nortriptilina tanto en pacientes con antecedentes depresivos como en los que carecían de ellos, y con independencia de que siguieran o no terapia cognitivo-conductual. Las tasas de abstinencia obtenidas fueron a las 64 semanas del 41% para el grupo que recibió terapia más fármaco activo, 44% para fármaco más terapia de apoyo, 24% para terapia cognitiva sola y 27% para terapia de apoyo sola. En pacientes con antecedentes de depresión mayor dichas tasas fueron del 29, 23, 36 y 15% respectivamente.

### FLUOXETINA

Blondal y col. (13) estudiaron la eficacia de la fluoxetina frente a placebo, combinados ambos con nicotina inhalada, en un grupo de 100 pacientes y observaron los resultados al 1.5, 3, 6 y 12 meses. No encontraron diferencias significativas en ambos grupos; pero si observaron diferencias cuando comparaban los grupos con la escala de Beck Depression Inventory Score (BDI) elevada.

En el metaanálisis que realiza Hughes (14) sólo refiere un estudio con fluoxetina sin destacar la eficacia en la abstinencia tabáquica.

### BUPROPION

Es el último fármaco empleado en el tratamiento de la dependencia tabáquica y el que ha obtenido resultados más prometedores, hasta el punto de ser en la actualidad el único fármaco no nicotínico aprobado por la Food and Drug Administration americana con esta indicación.

Se trata de un antidepresivo no relacionado estructuralmente con los heterocíclicos y que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina, no ejerciendo efecto sobre la serotonina. Disponible en los Estados Unidos desde 1989, se ha comercializado en España recientemente.

R. Hurt y colaboradores en 1997 (15) sobre 615 fumadores sin depresión actual a los que se les administró aleatoriamente 100, 150, 300mg o placebo durante siete semanas, las tasas de abstinencia obtenidas al año fueron del 28.8% para el grupo que había tomado 100mg de bupropion, 38.6% para el de 150mg, 44.2% para el de 300mg y del 19.0% en el grupo tratado con placebo, diferencias estadísticamente significativas salvo para la dosis más baja. Además se observó una menor ganancia de peso en los pacientes que recibieron bupropion que en los que tomaron placebo (1.5 kg en el grupo de 300mg frente a 2.9 en el grupo placebo). Las crisis convulsivas, uno de los efectos secundarios descritos con bupropion no se observaron en ningún caso.

Con la intención de comparar la eficacia del bupropion con la de los fármacos nicotínicos, Jorenby y cols. realizaron en 1999 (16) un estudio doble ciego con cuatro grupos: bupropion, parche de nicotina, bupropion más parche o placebo. La dosis de bupropion fue de 300mg/día durante nueve semanas y la de nicotina de un parche de 21 mg durante ocho semanas. Las tasas de abstinencia obtenidas tras 12 meses fueron de 30.3% para el bupropion, 35.3 en el grupo bupropion más parche, 16.4% sólo con el parche y 15.6 con placebo (ver tabla 1). Al igual que en el estudio de Hurt, se objetivó una menor ganancia de peso en los pacientes que recibieron tratamiento con bupropion, 1.7 frente a 2.1 kg, y la tasa de abandono fue más baja en el grupo con fármaco activo que en el grupo placebo (33 frente a 43%), siendo los efectos adversos más frecuentes el insomnio y la cefalea, y tampoco se observaron crisis convulsivas en ningún paciente.

Hayford (17) ha observado que la eficacia del bupropion es independiente de los antecedentes previos de depresión mayor y alcoholismo.

## CONCLUSIONES

De los tratamientos farmacológicos estudiados tan sólo la nortriptilina y el bupropion parecen aportar algo nuevo, aunque con respecto a la primera, los buenos resultados obtenidos por Hall no han sido replicados por otros autores. A esta misma conclusión llega el metaanálisis de Hughes citado previamente (14). En cuanto al bupropion sí parece que las tasas de absti-

nencia pueden ser superiores a las obtenidas con los tratamientos nicotínicos, pero cuando el consumo de tabaco sea grande y haga presumir síntomas de abstinencia quizá sea oportuno utilizar bupropion y parches de nicotina conjuntamente.

**Tabla 1. Comparación entre uso de Placebo, Parches y Bupropión**

	PLACEBO N = 160	PARCHE N = 244	BUPROPION N = 244	BUPROPION + PARCHE N = 245
Abstinencia 6 meses	18.8%(30)	21.3(52)	34.8 (85)	38.8 (95)
Valor de P: Frente a placebo Frente a parche		0.53	0.001 0.001	0.001 0.001
Abstinencia 12 meses	15.6%(25)	16,4(40)	30.3(74)	35.5(87)
Valor de P: Frente a placebo Frente a parche			0.001 0.001	0.001 0.001

De Jorenby y cols. N Eng J Med, Mar 1999.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.
- Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones. Madrid 1999.
- Kubota et al: Early mortality after acute myocardial infarction: observational study in Yamagota, 1993-1995-18. Jpn Circ J , 1998 Jun , 62:6, 41.
- Van Berkel et al: Registration and management of smoking behaviour in patients with coronary heart disease. The EUROASPIRE survey. Eur Heart J, 1999 Nov, 20:22, 1630-7.
- Silagy C et al: Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. Lancet, 1994 Jan 343:15 140-2.
- Robinson et al: Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a randomised placebo-controlled trial. J Am Board Fam Pract, 1992 Jan, 5:1, 1-9.
- Franks P, Harp J , Bell B: Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. JAMA, 1989 Dec, 262:21, 3011-3.
- Gourley S et al: A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. Clin Pharmacol Ther, 1994 Jan, 55.1, 64-9.
- Sutherland et al: Naltrexone, smoking behaviour and cigarette withdrawal. Psychopharmacology, 1995 Aug, 120:4, 418-25.
- Covey L, Glossman A, Stetner F: Naltrexone effects on short-term and long-term smoking cessation. J Addict Dis, 1999, 18:1, 31-40.
- Edwards et al: Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. Am J Psychiatry, 1989 Mar, 146:3, 373-6.
- Hall S et al: Nortriptyline and Cognitive-Behavioral Therapy in the treatment of cigarette smoking. Arch Gen Psy, 1998 Aug, 55-8, 683-90.
- Blondal T, Gudmunsson L J, Tomasson K, Jonsdottir D, Hilmarsdottir H, Kristjansson F, Nilsson F, Bjornsdottir US: The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation, a randomized trial. Addiction, 1999 Jul, 94 (7): 1007-15.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Library. Oxford 2000.
- Hurt RD et al: A comparison of sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation. N Eng J Med, 1997 Oct, 337:17, 1195-202.
- Jorenby et al: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. N Eng J Med 1999 March, 340:9 685-691.
- Harford KE, et al.: Efficacy of bupropion for smoking cessation in smoker with a former history of major depression or alcoholism. Br J Psychiatry, 1999 Feb, 174: 173-8.