

Tratamiento del Tabaquismo.

Sergio Bello

Instituto Nacional del Tórax

Recibido el 17 de noviembre 2011 / Aceptado el 16 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 230 - 239

Introducción:

El consumo de tabaco continúa siendo la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. De acuerdo a la Organización mundial de la Salud (OMS) es un factor de riesgo de seis de las ocho causas principales de mortalidad ¹, destacando las enfermedades cardiovasculares como las más significativas. Se ha visto que los fumadores mueren en promedio 10 años antes que los no fumadores y que la cesación del consumo de tabaco a los 60, 50, 40 o 30 años aumenta la expectativa de vida en 3, 6, 9 o 10 años respectivamente ².

En Chile se estima como factor causal de 15.000 muertes anuales, que constituyen el 17% de todas las muertes ³. Estas cifras están condicionadas porque en el país existe una alta prevalencia de consumo, tanto en adultos como en jóvenes ^{4,5} teniendo el triste récord de ser el país de las Américas con el más alto consumo entre los jóvenes ⁶. Dada la gravedad del problema, la OMS propició un tratado internacional de salud pública para el control de esta epidemia en el mundo, que culminó con la aprobación, en el año 2003, del Convenio Marco de Control del Tabaco. En Chile este tratado fue aprobado en Marzo de 2005.

Bajo estos lineamientos la OMS, en el año 2008, lanzó la iniciativa MPOWER ⁷, que resume las estrategias que se deben implementar para el control del tabaco a nivel internacional. Los seis puntos esta estrategia consisten en:

· Monitoring: Vigilar el consumo de tabaco y las medidas

de prevención

- Protecting: Proteger a la población de la exposición al humo de tabaco
- Offering: Ofrecer ayuda para el abandono del consumo de tabaco
- Warning: Advertir de los peligros del tabaco
- Enforcing: Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio
- · Raising: Aumentar los impuestos al tabaco

En este contexto, las ayudas para dejar de fumar aparecen como uno de los pilares para el control del tabaquismo, donde los profesionales del equipo de salud tienen una gran responsabilidad.

En este artículo se presentan las bases de los mecanismos de adicción al tabaco, un enfoque general de su tratamiento y las terapias psicosociales y farmacológicas disponibles hoy en día.

Tabaquismo, enfermedad adictiva crónica.

Desde 1988, año en que se publicó el Informe del Cirujano General de los EEUU, titulado "Adicción a la Nicotina" 8, existe sólida evidencia de la condición adictiva del
consumo de tabaco. Las principales conclusiones de ese
informe fueron que el tabaco es adictivo, que la nicotina es
la droga que causa la adicción y que el proceso psicofarmacológico involucrado en esta adicción es similar al de
otras drogas, tales como la heroína o la cocaína.

Correspondencia:

Dr. Sergio Bello S. Instituto Nacional del Tórax JM Infante 717, Providencia Santiago Fono: 5754895

E-mail: sbello@torax.cl



En la actualidad, la capacidad adictiva del tabaco está fuera de toda duda y se considera que el tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica que pertenece al grupo de las adicciones, clasificada dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) de la American Psychiatric Association 9. Según esta clasificación, la dependencia a la nicotina se diagnostica por la presencia de 3 o más de los siete criterios propuestos (Tabla 1), durante un período continuo de 12 meses. A su vez se especifican los criterios para el diagnóstico de la abstinencia de nicotina (Tabla 2). La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la OMS también incluye el tabaquismo dentro de los "Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo del tabaco", en la sección F17, cuyos criterios son muy similares a los del DMS IV: en vez de 7 criterios se condensan en 5 y se agrega un sexto en relación al deseo intenso por consumir la sustancia 10.

Tabla 1: Criterios DSM-IV de Dependencia a la Nicotina

- Tolerancia: disminución del efecto con una cantidad constante de tabaco, con necesidad de cantidades crecientes para conseguir el efecto deseado
- Abstinencia: aparición de un síndrome de abstinencia característico ante la falta de tabaco
- 3. Fumar cantidades mayores o por un período más largo que el que se
- Deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir o intemumpir el consumo
- Utilizar considerables períodos de tiempo en actividades relacionadas con la obtención o el consumo del tabaco
- 6. Reducción de actividades sociales, laborales o recreativas por fumar
- 7. Continuar fumando a pesar de tener conciencia del daño que ocasiona

Tabla 2: Criterios DMS-IV del Síndrome de Abstinencia de Nicotina

- Consumo de nicotina durante al menos algunas semanas
- La interrupción brusca o disminución de la cantidad de nicotina consumida, produce al menos 4 de los siguientes síntomas en las 24 horas siguientes:
 - a. Ánimo disfórico o depresivo
 - b. Insomnic
 - c. Irritabilidad, frustración, ira
 - d. Ansiedad
 - e. Dificultades de concentración
 - f. Inquietud
 - g. Disminución de la frecuencia cardíaca
 - h. Aumento del apetito o del peso
- Los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social o laboral del individuo
- Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

El origen de la adicción es multifactorial, implicando factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociales. Las manifestaciones clínicas dependen de las características individuales de personalidad de cada individuo, así como de las circunstancias socio-culturales que lo rodean. El síntoma principal es la necesidad imperiosa o compulsiva de volver a consumir tabaco para experimentar la recompensa que produce y además evitar el síndrome de abstinencia.

Si bien el tabaco contiene miles de sustancias, es la nicotina la que más frecuentemente se asocia con la dependencia. La nicotina es una droga psicoactiva generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas, produciendo en el fumador la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las consecuencias negativas para la salud.

Estructuralmente, la nicotina es una amina terciaria. Su absorción es principalmente a nivel alveolar, siendo ésta muy rápida, por la gran superficie de contacto de los alvéolos y la disolución de la nicotina en fluidos con pH fisiológico. En forma minoritaria se absorbe en la mucosa bucal, donde es dependiente del pH, ya que el humo de los cigarrillos es ácido (pH 5,5) y por lo tanto la nicotina se encuentra ionizada, dificultando su absorción.

Después de inhalar el humo, la nicotina llega hasta el cerebro en solo 9 segundos. Luego, sus niveles cerebrales declinan rápidamente ya que se distribuye en otros tejidos (ganglios autonómicos, médula suprarrenal y uniones neuromusculares) y se metaboliza en el hígado, por enzimas de la familia CYP2A6. Finalmente sus metabolitos se excretan a través del riñón, siendo su vida media de 2 hrs. aproximadamente ¹¹.

La nicotina actúa a través de su unión a los receptores nicotínicos de acetilcolina, cuya estructura corresponde a canales iónicos compuestos por 5 subunidades. Existen alrededor de 17 subunidades diferentes y la combinación de éstas le confiere a cada receptor distintas propiedades. Se ha demostrado que en la adicción a la nicotina los receptores $\alpha 4\beta 2$ tienen un papel determinante por su alta afinidad y sensibilidad a la nicotina. Están formados por dos subunidades $\alpha 4$ y tres $\beta 2$ y se ubican principalmente en el área tegmental ventral (dentro del circuito de recompensa del cerebro). La subunidad $\alpha 4$ tendría mayor importancia en la producción de la sensación de placer al fumar y la subunidad $\alpha 4$ en la conducta de autoadministración asociada a la nicotina $\alpha 4$.

La nicotina produce una serie de alteraciones en el SNC que explicarían su poder adictivo, en que lo más relevante es el aumento de liberación de dopamina en el núcleo accumbens produciéndose sensación de placer y bienes-



tar, lo que determina la dependencia física ¹¹. Si bien, el sistema dopaminérgico es el que más se ha estudiado por su importancia en la recompensa, es necesario mencionar que la nicotina también actúa en otros sistemas cerebrales que ayudan a mediar en sus efectos adictivos (colinérgico, gabaérgico, glutamaérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y endocanabinoide). Los avances que se logren en el tema, serán de gran utilidad en el futuro para el progreso de la farmacoterapia de esta adicción.

Tratamiento del tabaquismo.

En la actualidad existe consenso que las intervenciones de cesación del tabaquismo deben tener dos componentes: psico-social y farmacológico. Ambos deberían incluirse en el apoyo a cualquier persona que solicite ayuda para dejar de fumar.

Las estrategias psico-sociales, que mayoritariamente tienen un enfoque cognitivo-conductual, están destinadas a que el fumador reconozca su adicción, sus características personales, modifique pautas de comportamiento, desarrollando estrategias y habilidades para lograr y mantenerse en abstinencia, lo que habitualmente significa cambiar rutinas y estilos de vida, es decir aprender a "vivir sin tabaco".

Enfrentamiento clínico del tabaquismo

A cualquier persona que consulte a un establecimiento de salud, público o privado, deberá preguntársele si consume o no tabaco, de acuerdo al algoritmo de la Figura 1. Cuando la persona está dispuesta a intentar dejar de fumar, la estrategia general recomendada es la de las 5 A, que se puede adaptar desde la intervención breve a la especializada, dependiendo del tiempo dedicado a la intervención y a la capacitación del terapeuta. Cuando el fumador no quiere dejar de fumar en ese momento, se utiliza la estrategia de las 5 R. En los párrafos siguientes se desarrollan las dos estrategias mencionadas.

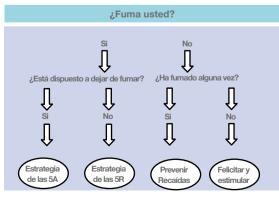


Figura 1: Algoritmo para tratar el consumo de tabaco. Modificada de ref. 13

Consejería breve: metodología de las 5 A

En la práctica, la mayoría de las intervenciones están basadas en una metodología que se denomina las 5 A ¹³, por la inicial de las 5 etapas que la constituyen: Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Acompañar. Consiste básicamente en estimular y promover la intención de dejar de fumar y ayudar a aquellos ya motivados en la cesación del tabaquismo. La consejería breve debiera realizarse en la consulta de cualquier profesional de la salud, independiente del motivo de consulta. Un profesional entrenado no debiera demorarse más de dos a tres minutos en su aplicación.

Averiguar: se les debe preguntar a todos los pacientes por el consumo de tabaco, aprovechando todas las instancias por las cuales concurren a los establecimientos de salud. Se le pregunta por el número de cigarrillos que fuma a diario y el momento del primer cigarrillo después de levantarse.

Aconsejar: después de preguntar, se debe aconsejar al paciente que deje de fumar. El consejo debe ser claro y firme, personalizando los argumentos de convencimiento: en adolescentes, se debe insistir sobre el efecto del cigarrillo en su capacidad de ejercicio y mal rendimiento escolar; a la embarazada le preocupa su hijo y los riesgos del parto; el adulto teme más a las enfermedades que podría desarrollar por el tabaco y los posibles daños que puede causarle a sus hijos y a los que lo rodean.

Acordar el tipo de intervención: existen diferentes tipos de intervenciones, dependiendo de su disponibilidad
al cambio. a) Si el paciente no desea dejar de fumar ahora:
explicitar lo perjudicial del consumo de tabaco y ofrecer
apoyo para el futuro. b) Si el paciente está inseguro: discutir sus temores o miedos y fomentar la motivación explicando las ventajas de no fumar. Invitarlo a dejar el tabaco
cuando esté listo. c) Si el paciente está decidido: ofrecer
ayuda y planear una estrategia para dejar de fumar.

Ayudar: si el paciente está dispuesto a intentar dejar de fumar, se le debe ayudar para desarrollar un plan de acción y eventual apoyo farmacológico. Se selecciona con el paciente una fecha para dejar de fumar, dentro de las próximas 2 a 4 semanas, la que se denomina "Día D". No es aconsejable hacerlo en períodos de alto estrés, y por otra parte, es necesario considerar que no hay un tiempo ideal para dejar de fumar, pero antes es mejor que después. Para afianzar el compromiso se sugiere la firma de un contratocompromiso especificando la fecha acordada y donde el terapeuta también se compromete a prestar todo su apoyo al paciente.

Acompañar: se debe programar seguimiento del paciente. Se recomienda establecer una visita de control una a



dos semanas después del "Día D". Una segunda visita de seguimiento debería acordarse un mes después de la primera, como control más alejado.

Estrategia a utilizar cuando los pacientes no quieren dejar de fumar: 5 R

Hay pacientes que no están dispuestos a hacer un intento por dejar de fumar en ese momento. Frente a estos fumadores se debe desarrollar la estrategia de las "5 R" ¹⁴, denominada así por la inicial de los 5 puntos a considerar: Relevancia, Riesgos, Recompensas, Resistencias y Repetición.

Relevancia: Discutir con el paciente la importancia que tendría dejar de fumar para él, para sus hijos y familia.

Riesgos: Ayudar a que el paciente identifique los riesgos de fumar. Enfatizar que fumar cigarrillos bajos en nicotina o usar otras formas de tabaco, no eliminará estos riesgos. Ejemplos: empeoramiento de sus enfermedades, impotencia sexual, cónyuge con mayor riesgo de cáncer pulmonar y enfermedad coronaria, etc.

Recompensas: Incentivar al paciente a que reconozca los beneficios de dejar de fumar. Ejemplos: mejoría de su salud, ahorro de dinero, mejor olor personal y de la casa, hijos más sanos, etc.

Resistencias: Intentar que el paciente identifique las barreras para dejar de fumar y ofrecer ayuda para enfrentarlas. Ejemplos: síntomas de abstinencia, aumento de peso, etc.

Repetición: Se debe repetir esta estrategia cada vez que consulte un fumador no motivado.

Si esto se realiza en forma sistemática, se logra que muchos fumadores se motiven y concreticen intentos por dejar de fumar.

A continuación nos referiremos al tratamiento farmacológico, tema en cual ha habido importantes avances en los últimos años.

Farmacoterapia del tabaquismo

Hasta la actualidad, la FDA (Food and Drug Administration) de EEUU ha aprobado el uso de 3 tipos de medicamentos en el tratamiento para dejar de fumar: Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN), Bupropión y Vareniclina. Hay otros dos medicamentos, que aunque no están aprobados por la FDA, se utilizan como drogas de segunda línea, como son Clonidina y Nortriptilina.

I. Terapia de Reemplazo de Nicotina.

Los medicamentos más estudiados y usados para el manejo de la dependencia al tabaco son aquellos que contienen nicotina. Diversos estudios clínicos han demostrado que son seguros y eficaces, aumentando al doble la tasa de éxito de la terapia conductual.

Sus principales mecanismos de acción: reducción de síntomas de privación, reducción de efectos reforzantes y la producción de ciertos efectos previamente buscados en los cigarrillos (relajación, facilitación del enfrentamiento de situaciones estresantes, etc.) ¹⁵. El uso de la TRN debe comenzar el día en que se deja de fumar.

Algunos efectos adversos son comunes a todos los productos de TRN, siendo los más frecuentes mareos, náuseas y cefalea. Las contraindicaciones son enfermedades cardiovasculares graves, arritmias cardiacas severas, HTA no controlada y AVE reciente ¹⁶.

Existen distintas formulaciones de reemplazo de nicotina, que pueden ser usadas en forma aislada o asociadas con otros medicamentos.

1.Chicle de nicotina

Corresponde al método de TRN más estudiado y ampliamente usado desde los años 80s ¹⁴. Actualmente en EEUU está disponible en diversos sabores (menta, naranja y fruta) y en formulaciones de 2 y 4 mg, esta última dosis recomendada para fumadores de más de 25 cigarrillos/día. En Chile existe sólo la presentación con sabor a menta de 2 mg.

Hay dos formas de indicar chicles: por horario, en que la dosis inicial recomendada es de un chicle cada 1 a 2 horas por 6 semanas, luego una unidad cada 2 a 4 horas por tres semanas, y luego 1 chicle cada 4 a 8 horas por tres semanas. Otra alternativa de uso es ad-libitum, es decir, cuantos chicles sean necesarios de acuerdo a la urgencia por fumar y especialmente en situaciones estimulantes para fumar.

2. Parches de nicotina

Los parches de nicotina entregan una dosis estable de nicotina por 16 a 24 horas. Se colocan una vez al día, lo que facilita la adherencia al tratamiento. Están disponibles en dosis de 7, 14 y 21 mg. Se recomienda que aquellos pacientes que fuman más de 10 cigarrillos al día comiencen con la dosis de 21 mg/24 horas, siendo esta dosis titulable según respuesta clínica o con mediciones seriadas de cotinina (realizadas mientras el paciente aún fuma). Se ha recomendado usarlos durante 10 a 12 semanas, disminuyendo las dosis en las últimas 4, aunque a veces se necesitan períodos de tratamiento más largos.

3. Spray nasal de nicotina

El spray nasal libera nicotina directamente en la mucosa nasal. Dentro de la TRN, es el método que más rápidamente reduce los síntomas de privación. Se usa un puff en cada fosa nasal, liberando en total 1 mg de nicotina.

4. Inhalador de nicotina

Se trata de un producto diseñado para satisfacer las necesidades del ritual mano-boca. Consiste en un dispositivo



que contiene un cartridge de nicotina y un sistema vaporizador que se usa en la boca.

Estas dos últimas formas de TRN, además del losenge (comprimido que se debe disolver en la boca), no están disponibles en Chile

5. Nuevas formas y usos de la Terapia de Reemplazo de Nicotina 17

5.1 Chicles de liberación rápida

Método de liberación rápida de nicotina, vía mucosa oral, de reciente aparición. Se diferencia del chicle convencional en lograr un alivio más rápido y completo de los síntomas de privación durante los primeros 3 minutos de uso. Se requieren más estudios de eficacia para su empleo de forma masiva.

5.2 Formas combinadas de TRN

Existen básicamente 2 formas de administración de nicotina: pasiva y activa. La forma pasiva corresponde a la liberación sostenida de nicotina durante el día, sin presentar un peak plasmático marcado, como actúan, por ejemplo los parches de nicotina. El resto de los medicamentos de TRN se denominan como formas activas, ya que dependen de la decisión "activa" de la persona para utilizarlos. Tienen vida media corta y producen un peak plasmático de nicotina que simula el efecto del cigarrillo, pero de menor intensidad.

La asociación de un medicamento de entrega pasiva, más otro producto de entrega activa que permita la autoadministración en los momentos de urgencia por fumar, ha permitido potenciar el efecto de cada uno por separado. La combinación de productos más usada es la de parche más chicle administrado ad-libitum.

5.3 Reducción de consumo

Una estrategia para fumadores no motivados en la actualidad o que se sienten incapaces de la cesación completa, es el uso de TRN como parte de una estrategia de "reducción de consumo". Esto consiste en estimular al fumador a disminuir el consumo a la mitad, utilizando métodos de entrega activa. Si después de 3 meses no ha bajado el consumo, se suspende la TRN. Si éste ha disminuido, se continúa hasta por 1 año, poniendo como meta los 6 meses para abstenerse totalmente.

5.4 Cigarrillo electrónico:

Hasta la actualidad, no está demostrada su utilidad como ayuda farmacológica para dejar de fumar. Se ha encontrado que algunas marcas contienen, además de nicotina en diversas cantidades, sustancias carcinogénicas y tóxicas, lo que hace desaconsejable su utilización, ya que no sería efectivo ni seguro ¹⁸.

II. Bupropión

El bupropión fue el primer fármaco no nicotínico aproba-

do para el tratamiento del tabaquismo. Es un antidepresivo monocíclico que actúa inhibiendo la recaptación de nora-drenalina (NA) y dopamina (DA) en determinadas áreas del cerebro. Aún no se conoce cómo actúa exactamente para el abandono del tabaquismo, pero se cree que es en parte por su efecto en los niveles de DA y NA.

Eficacia terapéutica:

La eficacia de bupropion para dejar de fumar está claramente demostrada. Un meta-análisis, que incluyó 12 ensayos clínicos randomizados, demostró un odds ratio de 1.56 (IC 95% 1.1-2.21) a los 12 meses en comparación con placebo ¹⁹. También se ha demostrado que el bupropion reduce el aumento de peso que ocurre al dejar de fumar y que alivia los síntomas de abstinencia, como el mal humor, ansiedad, dificultad de concentración, tristeza y deseo de fumar ²⁰. A pesar de que el bupropion es eficaz para el tratamiento del tabaquismo en fumadores con o sin depresión, se cree que los pacientes con depresión o trastornos de ansiedad se podrían beneficiar más con bupropion que con otro medicamento ²¹.

Efectos secundarios:

La dosis recomendada de 300 mg/día es generalmente bien tolerada. Aproximadamente un 10% de los pacientes deben suprimirlo por los efectos secundarios. Los efectos más frecuentes son insomnio (frecuencia de un 30-45% de los que usan 300 mg/día), sequedad de boca (5-15%) y náuseas. Otros efectos secundarios más graves que se pueden observar son las convulsiones y reacciones de hipersensibilidad, cada uno con una incidencia de 0.1%.

Recomendaciones de uso:

Bupropión está recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento del tabaquismo ²⁰. La dosis máxima recomendada es de 150 mg dos veces al día, comenzando una o dos semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar. Los primeros 5-7 días se administra una dosis de 150 mg en la mañana y luego se agrega la segunda dosis de 150 mg a las 8 horas de la primera (para evitar el insomnio). La duración recomendada del tratamiento es 7-9 semanas. Si aparecen efectos secundarios puede disminuirse la dosis a 150 mg/día.

Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de convulsiones: abuso de alcohol o cocaína, o uso de otros fármacos como antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, tramadol, quinolonas, corticoides sistémicos o antihistamínicos sedantes. En pacientes adultos mayores y/o con insuficiencia hepática o renal o diabetes, también se debe tener precaución, usando menores dosis que las habituales (150 mg/día). Se ha visto que por el uso concomitante de bupropion y parches de nicotina hay un aumento de la incidencia de hipertensión arterial, por lo que se debe tener cuidado con esta asociación en pacientes que tienden



al alza de su presión.

Está contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de convulsiones, tumores del SNC, bulimia, anorexia o trastorno bipolar (en estos últimos se puede precipitar un episodio maniaco). También está contraindicado usarlo junto a inhibidores de la MAO, ya que la toxicidad aguda de bupropion se potencia con estos fármacos, produciendo agitación, cambios psicóticos y convulsiones ²¹. No se recomienda administrarlo en el embarazo ni lactancia, ya que puede atravesar la barrera placentaria y se puede excretar en la leche materna.

III. Vareniclina

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo. Está disponible en Chile desde 2007 y se ha convertido en una alternativa atractiva, no sólo por su novedoso mecanismo de acción, sino también por su alta eficacia y buena tolerancia reportada en varios estudios.

Propiedades farmacológicas:

La dependencia a nicotina se debe en parte a su actividad agonista en los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$. Al ser estimulados, se produce liberación de dopamina en el núcleo accumbens, neurotransmisor que produce los efectos placenteros buscados por el fumador. Cuando éste deja de fumar, la ausencia de nicotina disminuye los niveles de dopamina, produciendo urgencia por fumar ("craving"), un importante contribuyente para las recaídas.

Diversos estudios sugieren que al estimular estos receptores con un agonista parcial como la vareniclina, aumentarían los niveles de dopamina, aliviando los síntomas de privación. Además, la unión competitiva con los receptores α4β2, bloquearía al menos parcialmente la activación dopaminérgica provocada por la nicotina en caso de recaída. Este doble mecanismo sería el responsable de la eficacia de la vareniclina como tratamiento del tabaquismo ²² Se ha observado además que este nuevo medicamento, al no ser metabolizado en el citocromo P450, no altera la farmacocinética de varios medicamentos (TRN, bupropión, warfarina, digoxina, cimetidina, y metformina) convirtiéndolo en un medicamento bastante seguro²³

Eficacia terapéutica

La eficacia de la terapia de 12 semanas con vareniclina 1 mg 2 veces al día para el tratamiento del tabaquismo, fue comparada con bupropión 150 mg 2 veces al día y placebo en 2 estudios randomizados, multicéntricos, en fase III ^{24,25}. En ambos estudios, a las 12 semanas aquellos participantes del grupo de vareniclina lograron tasas de abstinencia continua significativamente mayor que en los otros grupos. Los resultados fueron similares en ambos

trabajos con un OR de 1.9 para vareniclina versus bupropión (p<0.001) y un OR de 3.9 para vareniclina versus placebo (p<0.001).

A largo plazo (semana 52), la tasa de abstinencia fue significativamente mayor con vareniclina que con bupropión en uno de los estudios (OR 1.8; IC 95% 1.2-2.6; p=0.004), pero no en el otro (OR 1.5; IC 95% 1.0-2.2, p=0.05). En ambos estudios vareniclina fue superior a placebo (OR 3.1 y OR 2.7, ambos con p<0.001).

Efectos secundarios:

El efecto secundario más frecuente son las nauseas, alcanzando un 34.9% ³⁹; sin embargo, en la mayoría de los casos, son leves a moderadas y disminuyen en el tiempo. La discontinuación de vareniclina por efectos adversos es 10.5%, comparado con 12.6% y 7.3% en los grupos de bupropión y placebo, respectivamente ²⁵.

Además se ha observado un aumento de peso de 2.89 kgs en promedio, versus un 1.8 y 3.1 kgs en los grupos de bupropion y placebo respectivamente ²³. Estos resultados sugieren que el aumento de peso es consecuencia de dejar de fumar, más que este relacionado con vareniclina per se. Efectos psiquiátricos

En el período de post-comercialización del uso de vareniclina surgieron algunos reportes sobre posible asociación entre su uso y el riesgo de suicidio, que llevó a que las agencias reguladoras de medicamentos de EEUU (FDA) y británica (MHRA) a determinar en el año 2009, la obligación de incluir una advertencia sobre el posible riesgo en el prospecto del medicamento. Sin embargo no se ha establecido la relación causal, ya que es necesario separar los posibles efectos de la vareniclina de aquellos relacionados a la cesación del tabaquismo. En una publicación reciente 26 no se encontraron efectos neuropsiquiátricos superiores a placebo, salvo alteraciones del sueño. En otro gran estudio en Inglaterra ²⁷ de una cohorte retrospectiva de más de 80.000 fumadores, no hubo clara evidencia de que el uso de vareniclina aumentara el riesgo de depresión, suicidio o pensamientos suicidas, comparado con el uso de bupropion o terapia de reemplazo de nicotina.

Efectos cardiovasculares.

Muy recientemente, Junio 2011, fue publicado un metaanálisis ²⁸ sobre los riesgos de efectos adversos cardiovasculares, donde se concluye que el uso de vareniclina se asoció a un aumento significativo de efectos adversos cardiovasculares (isquemia, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, muerte súbita) comparada con placebo: 1.06% vs. 0.82%. La FDA emitió un comunicado ²⁹ en que advierte que hay un pequeño aumento de los riesgos cardiovasculares con vareniclina, y que el riesgo absoluto de eventos CV adversos en relación a su eficacia es pequeño. Hace un llamando a la precaución con el uso de



vareniclina, y solicitó a la compañía farmacéutica productora colocar esta advertencia en la información escrita que acompaña al producto, lo que ya fue realizado ³⁰.

Recomendaciones de uso.

La dosis recomendada es 1 mg dos veces al día, después de las comidas. El tratamiento debiera empezar una semana antes la fecha programada para dejar de fumar. La vareniclina debiera ser titulada durante una semana, usando dosis progresivamente mayores hasta lograr la dosis objetivo.

A modo de resumen, en la tabla 3 se presentan los medicamentos aprobados por la FDA.

Tabla 3: Características de los principales medicamentos para el tratamiento del tabaquismo, aprobados por la FDA.

Droga	Mecanismo de acción	OR (IC 95%)	Ventajas	Desventajas
TRN	Reducción de sínto- mas de privación y de efectos reforzantes; producción de efectos buscados previamente en los cigarrillos.			Mareos, nauseas
Chicle		1.7 (1.5-1.8)	Simula ritual oral, uso SOS	Dispepsia, dolor mandibular
Parche		1.8 (1.6-2.0)	Mejor adherencia, niveles estables de nicotina	Irritación local, trastornos del sueño
Inhalador		2.1 (1.4-3.2)	Simula ritual oral, uso SOS	Irritación de boca y faringe
Spray nasal		2.4 (1.6-3.4)	Simula ritual oral, uso SOS	Irritación local, rinorrea
Bupropión	Mediado por mecanis- mos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos	2.1 (1.8-2.4)	Escasos efectos adversos, pre- viene aumento de peso	Insomnio, boca seca
Vareniclina	Agonista parcial de los receptores nico- tínicos α4β2; además bloquea la acción de la nicotina	3.1 (2.0-4.9) y 2.7 (1.7-4.1)	Reduce síndrome de pri- vación y efectos reforzantes del tabaco	Nauseas

FDA: Food and Drug Administration de EEUU TRN: Terapia de Reemplazo de Nicotina.

Modificado de ref. 22

IV. Otras drogas para el tratamiento del tabaquismo Clonidina

Es un agonista α2 noradrenérgico. En un meta análisis de 6 ensayos clínicos randomizados, comparando clonidina y placebo se observaron mayores tasas de cese de tabaco en el primer grupo. Sólo uno de los estudios mostró valores estadísticamente significativos, cuyo OR es comparable con cualquier TRN (OR 1.89, IC 95%:1.3-2.7) ³¹. Los efectos adversos más observados son sequedad de boca (25-40%), sedación (12-35%), hipotensión (15%) y constipación (10%).

En general, la clonidina no es tan efectiva como la TRN en el tratamiento del tabaquismo y su alta tasa de efectos adversos limita su uso.

Nortriptilina

Antidepresivo tricíclico que bloquea la recaptura de

noradrenalina y serotonina, mejorando así síntomas de privación y síntomas depresivos post cesación. Distintos estudios han demostrado que es 2 veces más efectivo que placebo. Sin embargo, un estudio comparativo de nortriptilina y bupropión mostró superioridad significativa de bupropión (42 versus 31% de abstinencia a los 6 meses) ³². Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad de boca y constipación, que se presentan en alto número de pacientes.

Vacuna antinicotina

La idea detrás del concepto de vacuna antinicotina es impedir que la nicotina llegue al cerebro, a través de la producción de anticuerpos antinicotina. Al reducir la llegada de la nicotina al cerebro se bloquea el efecto de recompensa. Estudios en animales han mostrado una reducción del 65% de la nicotina que alcanza los receptores nicotínicos cerebrales y una disminución significativa de la cantidad de dopamina producida por la estimulación por nicotina ³³. Existen varias compañías farmacéuticas que están desarrollando las vacunas, con diferentes tipos de haptenos que se unen a la nicotina para producir el efecto inmunogénico. Se ha visto que existe una relación entre el título de anticuerpos y la eficacia de la vacuna. Los resultados de estudios en fase 1 y 2 sugieren que estas vacunas son seguras, bien toleradas e inmunogénicas, no habiendo aún publicaciones de estudios en fase 3 34.

Si bien estos resultados son alentadores, especialmente en su uso para prevenir recaídas, la evidencia actual es limitada y sacar conclusiones sobre su eficacia es aún prematuro.

Acupuntura e Hipnosis.

No han demostrado ser mejores que placebo, de acuerdo a recientes revisiones Cochrane ^{35,36}, por lo que no se recomienda su uso.

Una línea de trabajo promisoria a largo plazo son los estudios farmacogenéticos de drogas, que permitirían predecir el efecto de los medicamentos en determinados subgrupos de fumadores caracterizados de acuerdo a estudios genéticos específicos. Así, medicamentos que parecieran no ser útiles en el conjunto de pacientes, sí podrían ser beneficiosos en un subgrupo de éstos ³⁷.

Comentarios finales

En la actualidad, la mayor comprensión de la psicopatología de la adicción al tabaco y de las motivaciones para el cambio de conducta, ha permitido mejorar el apoyo psicosocial que se les puede brindar. Estos avances, junto con el mejor conocimiento de los mecanismos psicofarmacológicos de la nicotina y el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces, deben incentivar a los profesionales del equipo de salud y especialmente a los médicos a asumir un rol más activo en ofrecer apoyo y tratamiento a todo



fumador que manifieste intención de dejar de fumar. Se han identificado barreras ³⁸ que en el pasado dificultaban este rol: temor a dañar la relación médico- paciente, falta de conocimientos sobre la forma de ayudar a los pacientes y creencia de que resultará inefectivo.

Pero las evidencias hoy son distintas y se puede hacer mucho por ayudar a los fumadores. Se debe aprovechar cualquier contacto del fumador con el sistema de atención de salud para incentivar y promover el cese del consumo de tabaco. Además es perentorio involucrar a todos los profesionales de salud para que en cada consulta hagan la intervención breve. Si el paciente no logra dejar de fumar, deberá derivarse para una intervención especializada.

Por otra parte, la capacitación para el enfrentamiento del tabaquismo debiera ser parte del currículo de pregrado de todas las carreras de la salud, con mayor extensión y profundidad de lo que se hace en la actualidad. También debería haber una preocupación más explícita y permanente de las sociedades médicas para capacitar a sus miembros en este tema, especialmente aquellos más relacionadas con los daños del consumo de tabaco, contribuyendo de manera significativa a disminuir las alarmantes tasas de morbimortalidad producidas por el tabaquismo en el país y en el mundo.

Referencias:

6 de Agosto 2011

- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD 2008. MPOWER: Un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia del tabaquismo. ISBN 978 92 4 359663 1
- DOLL R, PETO R, BOREHAM J, SUTHERLAND I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. BMJ 2004; 328: 1529-1533
- MINISTERIO DE SALUD. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. 2006. http://deis.minsal.cl/deis/tabaco/muertes.htm Consultado el
- CONSEJO NACIONAL PARA EL CONTROL DE ES-TUPEFACIENTES (CONACE). Ministerio del Interior. Gobierno de Chile. Noveno Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile. 2010. http://www.conacedrogas.gob.cl/wp-content/
 - http://www.conacedrogas.gob.cl/wp-content/uploads/2011/03/2010_InformeEjecutivo_Noveno_Estudio_General.pdf Consultado el 7 de Agosto 2011
- MINISTERIO DE SALUD. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. http://www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf Consultado el 12 de Agosto 2011.
- Primer informe Encuesta Mundial sobre tabaquismo en Jóvenes (EMTA JOVEN). Santiago de Chile. 2001. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Escuela de Salud Pública http://www.who.int/tobacco/surveillance/Chile%20

- Report%20-%20spanish%202001.pdf Consultado el 12 de agosto de 2011.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. http:// www.who.int/tobacco/mpower/es/index.html Consultado el 2 de Agosto de 2011.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVI-CES. Nicotine addiction: A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept. of Health and Human Services, 1988
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revision: DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Diseases, 10th Edn. Geneva, World Health Organization, 1992
- PONCIANO G. Bases científicas de la vareniclina. Guía para la práctica clínica: Sistema para la cesación del tabaquismo. American College of Chest Physicians, 2006
- FOULDS J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract, May 2006; 60(5): 571-576
- BELLO, S. FLORES, A. BELLO, M. CHAMORRO, H. Diagnóstico y Tratamiento Psico-Social del Tabaquismo. Rev Chil Enf Respir 2009; 25: 218-230
- 14. FIORE M. C., JAÉN C. R., BAKER T. B., BAILEY W. C.,



- BENOWITZ N. L., CURRY S. J. et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
- HENNINGFIELD JE. Nicotine medications for smoking cessation. NEJM 1995; 333:1196-1203
- 16. MORENO B BARTOLOMÉ, PÉREZ TRULLÉN A, JI-MÉNEZ ML CLEMENTE. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: terapia sustitutiva con nicotina. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO (eds). Tratado de Tabaquismo, 2º edición. Madrid. Ergon. 2007; 355-367
- GRUPO DE TRABAJO DE TABAQUISMO. SOCIEDAD MADRILEÑA DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA TORA-CICA. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con Nicotina. Prev Tab 2008; 10: 102-114
- JIMENEZ RUIZ C, DE GRANDA ORIVE JI. El cigarrillo electrónico: ¿es eficaz para dejar de fumar? ¿es seguro? Prev Tab 2010; 12:136-138
- PING WU, WILSON K, DIMOULAS P, MILLS EJ. Efectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006; 6: 300
- HENNINGFIELD JE, FANT RV, BUCHHALTER AR, STITZER ML. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence. CA Cancer J Clin 2005; 55: 281-299
- RAMOS PINEDO A, OTEEN B. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: bupropion. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO (eds). Tratado de Tabaquismo, 2º edición. Madrid. Ergon. 2007; 369-379
- KEATING GM, SIDDIQUI MAA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. CNS Drugs 2006; 20: 945-960
- JIMENEZ RUIZ C, BERLIN I, HERING T. Varenicline. A novel pharmacotherapy for smoking cessation. Drugs 2009; 69: 1319-1338.
- GONZALES D, RENNARD SI, NIDES M, ONCKEN C, AZOULAY S, BILLING CB, et al. Varenicline, an α4β2

- nicotinic acetylchiline receptor partial agonist, vs sustained release bupropion and placebo for smoking cessation: an randomized controlled trial. JAMA 2006 Jul 6;296(1):47-55
- JORENBY DE, HAYS JT, RIGOTTI NA, et al. Efficacy of varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation:a randomised controlled trial. JAMA 2006 Jul 5:296:56-63
- 26. GARZA D, MURPHY M, TSENG LJ RIORDAN HJ, CHATTERJEE A. A double blind randomized placebo controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers trated with varenicline or placebo. Biol Psychiatry 2011;69: 1075-1082
- GUNNEL D, IRVINE D, WISE L, DAVIES C, MARTIN RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database BMJ 2009; 339
- SINGH S, LOKE Y, SPANGLER J AND FURBERG C. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis CMAJ 2011;138:12
- FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. Varenicline may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm Consultado el 3 de Agosto 2011.
- FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. Varenicline drug label now contains updated efficacy and safety information. http://fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm Consultado el 3 de Agosto 2011
- GOURLAY SG. Clonidine for smoking cessation (Review).
 The Cochrane Collaboration. Wiley Publishers 2006:1-10
- HAGGSTRAM FM: A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006;19:205-209
- 33. MAURER P, JENNINGS GT, WILLERS J et al: A therapeu-



- tic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and Phase I safety and immunogenicity. Eur. J. Immunol 2005; 35:2031-2040
- ESCOBAR JJ, DOMINGUEZ CL, RODRIGUEZ IM. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. Drug Design, Development and Therapy 2011; 5: 211-224.
- WHITE AR, RAMPES H, LIU JP, STEAD LF, CAMPBELL
 J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 19: CD000009.
- BARNES J, DONG CY, MCROBBIE H, WALKER N, ME-HTA M, STEAD LF. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD001008.
- SCHNOLL RA, LERMAN C. Current and emerging pharmacotherapies for treating tobacco dependence. Expert Opin. Emerging Drugs 2006; 11:429-444
- 38. COLEMAN T, WILSON A. Factors associated with the provision of anti-smoking advice by general practitioners. Br J Gen Pract 1999; 49:557-8