

Capítulo VIII

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

A. Pérez Trullén, M.L. Clemente Jiménez,
C. Bartolomé Moreno, I. Herrero Labarga

INTRODUCCIÓN

La nicotina es la sustancia responsable del gran poder adictivo del tabaco como expresa el “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales” (DSM-IV-TR)¹. La dependencia nicotínica engloba una dependencia física o farmacológica, y una dependencia psicológica o psicocomportamental². Por ello, el tratamiento del tabaquismo requiere ser abordado de una forma multifactorial, considerándolo no únicamente como una adicción física que requiere un tratamiento farmacológico, sino que además debe de contemplar la realización de un tratamiento o apoyo psicológico³.

Actualmente se están investigando tratamientos farmacológicos y psicológicos que contribuyan a aumentar la eficacia de los tratamientos existentes, ya sea como alternativa a los mismos o asociados a ellos⁴⁻⁸. En este capítulo abordaremos las distintas terapias alternativas a los tratamientos farmacológicos de primera línea (terapia con sustitución nicotínica que se expone en el capítulo VI y bupropion en el capítulo VII), y la terapia psicológica y el papel de la autoeficacia en la deshabituación tabáquica serán tratados ampliamente en el capítulo V.

En el futuro posiblemente el abordaje al paciente fumador sea multifarmacológico para poder actuar en cada uno de los aspectos fisiopatológicos. Los fármacos que tienen y/o han te-

nido mayor repercusión en la deshabituación tabáquica no nicotínica, se exponen en la tabla 1.

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Asociación de Efedrina – Cafeína. No ha mostrado mayores tasas de abstinencia que el placebo. Aunque a corto plazo parecía controlar la ganancia de peso post cese, al año el aumento de peso era similar al obtenido con placebo⁹. Por otro lado se encuentra el potencial de causar dependencia y abuso de la efedrina, provocando importantes problemas sociales y de salud pública. Por ello el Comité de expertos sobre drogodependencias de la Organización Mundial de la Salud en su 31 Informe de 1998 recomendó la incorporación de la efedrina en la Lista IV del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. No obstante el Comité observó que los productos combinados con efedrina serían susceptibles de exención al amparo del Convenio de 1971. Por otra parte, el consumo de cafeína durante el proceso de deshabituación tabáquica no está claro si constituye o no un factor de riesgo para las recaídas¹⁰. Dejar de fumar aumenta las concentraciones de cafeína en un 50-60% y teniendo en cuenta que muchos de los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínico se solapan con los de sobredosis de cafeína, deberíamos pensar que disminuir el consumo de cafeína tras el cese tabáquico sería útil¹¹. Sin embargo, un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria planteado al respecto obtuvo resultados negativos¹¹. Además la suspensión brusca de la cafeína podría provocar un síndrome de abstinencia cafeínico. De este modo en relación con el consumo de cafeína o no durante el proceso de deshabituación tabáquica los datos son contradictorios, por lo que se recomienda respetar las preferencias de los pacientes respecto a si desean o no el consumo de cafeína¹².

Metilfenidato. Estimulante utilizado en los Estados Unidos para el tratamiento de los trastornos de la concentración e hiperactividad en niños, también utilizado para la apatía en pa-

TABLA 1. Tratamientos farmacológicos de segunda línea

Tratamientos farmacológicos no nicotínicos empleados en la deshabituación tabáquica	
Estimulantes del SNC	Efedrina y cafeína; Metilfenidato.
Terapias sobre los receptores nicotínicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Agonista de los receptores nicotínicos: Lobelina, Clonidina, tartrato de vareniclina, SSR591813, análogos carbonados de la citosina y el 3,5 bicíclico-aril-piperidina. • Antagonista o bloqueantes de los receptores nicotínicos: Mecamilamina; Análogos del 2' fluoruro-3' descloroepibatidina, Fenilpropanolamina; Antagonistas opiáceos (Naloxona y Clorhidrato de Naltrexona); Hormona Adrenocorticotropa, Cimetidina.
Farmacoterapia sobre el SAN	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos que actúan sobre las manifestaciones desagradables del SAN: Clonidina, Alprazolam. • Fármacos que actúan sobre los cambios de humor asociados al SAN: <ul style="list-style-type: none"> - Antidepresivos: Bupropión-SR; Nortriptilina; Imipramina; Fluoxetina; Moclobemida; Doxepina; Venlafaxina. Selegilina; Lazabemida, Paroxetina, Sertralina, LY426965, BP807, ST198. - Ansiolíticos: Benzodiazepinas; Clorhidrato de Bupiriona; Meprobamate; Ondansetron; Ritanserina; Beta-Bloqueantes; - Antagonistas de los receptores cannabinoides: Rimonabant. - Inhibidor opioides: Glicina-Glutamina. - Vía Gabaérgica: Gabapentina, Vigabatin, Baclofen, MPEP.
Estimulantes de las Vías Aéreas Superiores	Inhaladores con ácido cítrico; ácido ascórbico; extracto de pimienta negra.
Farmacoterapia aversiva	Acetato de Plata.
Otros tratamientos no nicotínicos	Bicarbonato sódico; D-fenfuramina; Kinuretano; Ritanserina; Dextrosa oral; Estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia.
Terapia génica	Inhibidores de la enzima CYP2A6: Metoxaleno. Inmunoterapia nicotínica

cientes con Alzheimer y como tratamiento de deshabituación a cocaína y otros psicoestimulantes. Su utilización se basa en el descubrimiento de Fowler¹³, de que la reducción de la enzima MAO-B, que regula la transmisión de dopamina, es uno de los mecanismos básicos que causa la adicción al tabaco, concretamente demostró que el cerebro de un fumador tiene un 40% menos de MAO-B y el efecto del metilfenidato a nivel cerebral sobre la dopamina¹⁴. En virtud a esta última utilización Robinson¹⁵ demostró la eficacia del fármaco para mantener altos índices de abstinencia nicotínica, aunque durante un breve periodo de tiempo. Los pacientes recibían la medicación 5 días después del cese del tabaquismo, refiriendo que los síntomas del (SAN) eran más llevaderos.

TERAPIAS SOBRE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

Su uso se basa en la teoría de que la administración de fármacos capaces de bloquear los efectos reforzadores positivos del consumo de nicotina, podrían favorecer el abandono tabáquico. Los fármacos que actúan sobre los receptores nicotínicos pueden ser agonistas o antagonistas de los mismos.

Fármacos agonistas de los receptores nicotínicos

Lobelina. Agonista parcial de la nicotina que se une débil y competitivamente a los receptores de la nicotina^{16,17}. En forma de sulfato de lobelina calma la ansiedad por la nicotina, ayudando al fumador a dejar de desearla, aunque existen muchas dudas sobre si este efecto es real¹⁸. En España está autorizado su uso en el tratamiento del tabaquismo, utilizándose a dosis de 2-4 mg/8 horas durante 10 días^{19,20}. No está claro si realmente es capaz de reducir los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínico²¹. Su farmacocinética no se ha descrito en el ser humano¹². Existen estudios randomizados como el de Grabowski²² o el del Health and Public Policy Committee²³ que niegan la eficacia de la lobelina en el tratamiento del tabaquismo y que sugirieron que no es más

eficaz que el placebo, sin embargo Schneider et al²⁴ en un ensayo realizado durante 6 semanas encontraron una abstinencia mayor en el grupo tratado con lobelina sublingual respecto a placebo. En el momento actual, no existe suficiente evidencia científica para recomendar el uso del sulfato de lobelina en el tratamiento de la dependencia al tabaco²⁵⁻²⁶, pero no hay ensayos bien realizados y con seguimiento a largo plazo. Habría que esperar los resultados de nuevos estudios para saber si se confirman los resultados de Schneider²⁴ y estudiar otras formulaciones como la lobelina nasal, en parches subcutáneos y transbucales.

Clonidina. Agonista postsináptico α_2 que reduce la actividad simpática originada en el locus coeruleus²⁷, asociado a las sensaciones de placer adictivo y a la privación del mismo⁶. No obstante no se conoce completamente el mecanismo de acción en el proceso de deshabitación tabáquica. Se ha utilizado en la deshabitación tabáquica por vía oral o transdérmica, la dosis recomendada es de 0,1-0,4 mg/día durante 2-6 semanas¹². Se recomienda comenzar el tratamiento 48-72 horas antes del día del abandono del hábito. En tres metaanálisis se demostró que clonidina doblaba los porcentajes de abandono del tabaco²⁷⁻²⁹, un cuarto metaanálisis³⁰ obtuvo resultados no coincidentes con los anteriores y en el de Gourlay³¹, el más reciente encontrado, que incluía 15 ensayos clínicos aleatorios, el resultado fue favorable, encontrando un OR combinada de 1,50 (1,22-1,83). Algunos artículos anecdóticos sugieren que la combinación de chicles de nicotina con parches de clonidina puede aumentar las tasas de éxito y la aceptación de los programas de deshabitación³². Esta combinación debería validarse mediante ensayos randomizados controlados con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes (de media en un 71%) son sequedad de boca, sedación y mareos³³. Hasta en un 10% hipotensión postural³³, siendo excepcionales la hipertensión arterial de rebote, la depresión y el estreñimiento, con las dosis utilizadas para dejar de fumar²⁷.

Según la colaboración Cochrane³¹ se ha detectado una eficacia, Odds ratio del 1,89 (1,3-2,7) con un nivel de eviden-

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

cia grado A. Por ello, clonidina se puede considerar en el momento actual como terapia de segunda línea en la deshabituación tabáquica. Así, puede constituir una alternativa para los fumadores en los que por distintos motivos están contraindicados los fármacos de primera línea¹², teniendo en cuenta los efectos secundarios que produce y que limitan su utilidad. Clonidina se puede utilizar, siempre bajo supervisión facultativa, como coadyuvante efectivo en el tratamiento del tabaquismo, usándose principalmente en la disminución de la irritabilidad y del deseo urgente de fumar, resultando los efectos sedativos útiles durante el período de abstinencia si un fumador sufre demasiada agitación y ansiedad y el tratamiento con terapia de reemplazo de nicotina no puede aliviarlo⁵.

Tartrato de vareniclina. Agonista parcial de los receptores nicotínicos (alfa4beta2)³⁴, tras un ensayo fase I, aleatorizado, a doble ciego, para valorar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética³⁵, en un estudio de investigación en fase II con 626 fumadores, se obtuvieron hasta un 48% de abstinencias tabáquicas, frente a un 33% obtenidas con 150 mg de bupropion y un 16% con placebo³⁶, además demostró que tanto 0,5 como 1 mg promueven la abstinencia, reducen el craving y la satisfacción al fumar y que no hay diferencias en el resultado entre retirarlo de golpe o poco a poco³⁵,. Tras la fase III de investigación³⁸, en la actualidad, según los resultados presentados por Tonstad y cols³⁹ en el Congreso de 2005 de la American Heart Association, obtenidos en 2 ensayos clínicos, con casi 2000 pacientes incluidos, después de 12 semanas dejaron de fumar cerca del 44% de los pacientes del grupo que fue tratado con varenicline, frente al 30% en el de bupropion y 17,7% en el de placebo. Al cabo de un año, seguían sin fumar el 22,1% de los fumadores tratados con varenicline, frente al 16,4% con bupropion y el 8,4% con placebo. Se concluyó también que la eficacia aumenta con la dosis³⁷. El laboratorio lo lanzará bajo el nombre comercial de Champix.

SSR591813. Es un agonista parcial y selectivo del receptor nicotínico alfa4beta2 que consigue un aumento de la liberación

de dopamina en el núcleo accumbens, por lo que reduce los efectos mediados por la nicotina, previniendo el síndrome de abstinencia. Reduce además la autoadministración de nicotina. Por todo ello se ha considerado su potencial uso en la cesación tabáquica⁴⁰.

Otros agonistas parciales del receptor alfa4beta2. Se están investigando los análogos carbonados de la citosina y el 3,5 bicíclico-aril-piperidina⁴².

Fármacos antagonistas de los receptores nicotínicos

Mecamilamina. La mecamilamina es un bloqueador no competitivo de los receptores nicotínicos, tanto centrales como periféricos⁶. Su utilización en la deshabitación tabáquica está basada en la inhibición de la liberación de dopamina que produce (normalmente producida por la nicotina), reduciendo los signos y síntomas del refuerzo positivo. Rose et al.⁴³⁻⁴⁵ estudiaron la combinación de mecamilamina a dosis que oscilan entre 2,5 y 5 mg cada 12 h, con parches de nicotina, comenzando el tratamiento 4 semanas antes del día D, y manteniéndolo hasta 6 semanas después, con ello obtuvieron mayores tasas de abstinencia que con parche de nicotina solo. Estos resultados podrían ser debidos al posible efecto sinérgico de la deshabitación de nicotina y mecamilamina pues ambos ocuparían el mismo receptor, atenuando por un lado el deseo de fumar y por otro el SAN.

Algunos autores como Pardell⁴⁶ consideran que mecamilamina debido al bloqueo de la nicotina, podría desencadenar un SAN por lo que desaconsejan su empleo. Estudios recientes como el de McClernon⁴⁷, han concluido que la mecamilamina podría moderar la respuesta emocional inducida por una situación condicionada de fumar.

Los principales efectos adversos descritos son estreñimiento (hasta en un 70%)⁴⁴, somnolencia, hipotensión ortostática, íleo y retención urinaria.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

Con los datos actuales se sugiere que la combinación de nicotina y mecamilamina puede ser superior a la nicotina sola⁴⁸, sin embargo estos resultados requieren confirmación por nuevos estudios. Se debe seguir investigando en este grupo terapéutico pues se trata de una de las alternativas más esperanzadoras existentes en este momento⁴⁹. No está comercializada en España.

Análogos del 2´fluoruro-3´descloroepibatidina: Son antagonistas nicotínicos con alta afinidad por el receptor alfa4beta2 y sin afinidad alfa7. Según Carrol⁵⁰ podrían ser útiles como tratamiento para cesación tabáquica.

Fenilpropanolamina. Anorexígeno que se ha mostrado eficaz para controlar la ganancia de peso durante la fase de abandono del tabaco pero con el inconveniente de que una vez deja de ser utilizado el sujeto recupera todo el peso. Aunque no se ha mostrado útil específicamente para dejar de fumar, sí puede serlo para evitar aumentar de peso durante la deshabituación⁵¹.

Clorhidrato de Naltrexona. Antagonista opiáceo específico de acción prolongada, que produce una liberación de noradrenalina y la ocupación de los receptores nicotínicos. La naltrexona ocupa los receptores opiáceos mu, disminuyendo de esta manera la activación de la dopamina a nivel mesolímbico y, por tanto, el ansia de consumir nicotina. La dosis empleadas son de 25-50 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son insomnio, ansiedad, nerviosismo y dolores osteomusculares. Se ha ensayado como ayuda para dejar de fumar en estudios cortos y no controlados^{52,53}, que no han demostrado su eficacia, excepto en el de Krishnan-Sarin⁵⁴ que concluyó que combinada con nicotina podría ser beneficiosa para ayudar a dejar de fumar, por lo que en estos momentos no existen datos suficientes para recomendar su empleo en la deshabituación tabáquica^{12,55}.

Si bien según Epstein se atenúa la conducta de fumar⁵⁶, se necesitan estudios con tamaño muestral superior para saber si es eficaz para dejar de fumar, aunque ya en el estudio reciente de Roosen, de 2006, naltrexona no es eficaz⁵⁷.

Naloxona. Antagonista opiáceo de acción rápida, específico, que actúa por competición específica con los receptores nicotínicos localizados en el sistema nervioso central y periférico. No hay evidencia que apoye su uso clínico en la deshabitación tabáquica⁵⁵.

ACTH u Hormona Adrenocorticotropa. Ha sido probada para ayudar a dejar de fumar en estudios cortos^{58,59}, y no controlados. No está demostrada eficacia en el momento actual⁶⁰.

Cimetidina. Agonista de los receptores H₂ que disminuye el aclaramiento sistémico de nicotina un 30% e incrementa los niveles de nicotina tras su perfusión intravenosa. Los resultados obtenidos no avalan su utilización en el cese del tabaquismo⁶¹.

FARMACOTERAPIA SOBRE EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA NICOTÍNICO (SAN)

Son tratamientos destinados a la eliminación o atenuación de los síntomas del SAN (Anexo 13) por medio de fármacos que no contienen nicotina. Distinguimos dos grupos de medicamentos: aquellos que actúan sobre las manifestaciones desagradables del SAN (clonidina, alprazolam) y aquellos que actúan sobre los cambios de humor asociados al SAN y al proceso de dejar de fumar, como son los antidepresivos y los ansiolíticos.

Antidepresivos

El uso de los antidepresivos se basa en el hecho demostrado de que los fumadores sufren más episodios de depresión que los no fumadores⁶². Por ello, los antidepresivos podrían resultar útiles en los fumadores con este tipo de problemas⁶³. Se está investigando dar antidepresivos antes de dejar de fumar en el 30-40% de los fumadores que tienen antecedentes de depresión

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

o estado de ánimo disfórico en el momento de dejar de fumar, considerándose en este momento los antidepresivos como un tratamiento prometedor para la deshabituación del tabaco⁴⁹, si bien se necesitan realizar más investigaciones para poder determinar que clase de antidepresivos serían más efectivos para abandonar el hábito tabáquico. En la actualidad no está claro qué actividad es más importante para determinar el abandono, dopaminérgica, noradrenérgica o nicotínica, si se determinara permitiría esclarecer los factores biológicos que controlan la dependencia de nicotina y el hábito de fumar.

Bupropion-SR. Es tratado de forma extensa en el capítulo 7 de este manual.

Nortriptilina. Su mecanismo de acción no está completamente aclarado⁵. La dosificación en el tratamiento del tabaquismo es de 25 mg cada 8 horas durante 12 semanas, iniciando con 25 mg durante 3 días, continuar con 50 mg durante 4 días y finalmente durante el tiempo restante continuar con 75 mg/día.

La nortriptilina, en el estudio de Humfleet y Hall⁶⁴, en unos 200 fumadores fue capaz de duplicar las tasas de abstinencia tabáquica tanto en pacientes con depresión como sin ella. En estudios posteriores se han llegado a obtener OR del 3,2 (1,8-5,7)⁶⁵, o más recientemente, en la revisión Cochrane⁶⁶, de 2,79 (1,70-4,59).

Se considera un fármaco de segunda línea para los pacientes que han sido incapaces de dejar de fumar con los fármacos de primera línea (TSN y bupropion) debido a que presentaban contraindicaciones a los mismos, o para quienes las medicaciones de primera línea no son útiles⁶⁵. Según los estudios actuales de la Cochrane⁶⁶, bupropion y nortriptilina parecen ser igualmente efectivos y tanto en los fumadores con antecedentes de depresión como en los que no la han padecido.

Doxepina. Antidepresivo tricíclico⁶⁷, cuyo mecanismo de acción no está definitivamente aclarado. La dosificación habitual es de 50 mg cada 8 horas unas 3 semanas antes del cese, con-

tinuando con la misma dosificación unas 4 semanas más⁶. Aunque se ha mostrado eficaz para controlar los síntomas del SAN, así como el craving por los cigarrillos^{68,69}. Se deberían de realizar más estudios randomizados a doble ciego, que valorasen las propiedades farmacológicas en el tratamiento del hábito tabáquico con doxepina en cuanto a su poder ansiolítico y antidepresivo.

Imipramina. Antidepresivo tricíclico que actúa directamente sobre el núcleo de la depresión, mejorando al mismo tiempo los síntomas somáticos derivados de la misma. La dosificación es de 25 mg cada 8 horas durante 8 semanas. En los únicos ensayos clínicos que se han publicado a largo plazo imipramina no tuvo efecto alguno en el abandono del tabaco⁷⁰.

Fluoxetina. Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina estudiado en el tratamiento del tabaquismo. Si bien en un principio se mostró eficaz para fumadores con depresión que quieren dejar de serlo⁷¹, sin embargo estudios posteriores, como el multicéntrico de Niaura⁷², no ha encontrado diferencias significativas para ningún subgrupo de fumadores. Mientras se utiliza, ayuda a controlar la ganancia de peso, pero una vez se abandona se pierde el control del mismo^{73,74}. No se han detectado efectos significativos para ayudar a dejar de fumar en los ensayos realizados, encontrándose una OR de 0,88 (0,34-2,27)⁶⁶.

Paroxetina. Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Al igual que ocurría con fluoxetina no se han encontrado efectos significativos para ayudar a dejar de fumar a largo plazo. Se ha estudiado administrándolo sólo o como complemento del parche de nicotina, encontrándose OR de 0,88 (0,34-2,27)⁶⁶. Killen⁷⁵ no logró encontrar un efecto en las tasas de abandono ni con 40 mg (OR de 1,32 (0,62-3,28) ni con 20 mg (OR de 0,91 (0,41-2)).

Sertralina. Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Covey⁷⁶ no logró demostrar que fuese eficaz en deshabitación ni a corto ni a largo plazo (OR de 0,67 (0,25-1,78)).

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

Moclobemida. Antidepresivo que actúa sobre el sistema monoaminérgico cerebral mediante una inhibición selectiva y reversible de la monoamino-oxidasa. Su uso se basa en el hecho demostrado de que en ocasiones durante la fase de abandono del consumo de tabaco se produce un aumento de los niveles de Mono-Amino Oxidasa (MAO), que pueden desencadenar cuadros de depresión^{5,77,78}. La dosificación recomendada es de 400 mg/día una semana antes del cese, 400 mg/día durante 4 semanas después del cese y finalmente 200/mg día durante otras 4 semanas. Según el estudio de Berlin⁷⁹, moclobemida demostró ser más eficaz que el placebo a corto plazo (25% frente a 16%) pero a largo plazo las diferencias no fueron estadísticamente significativas, encontrando a los 12 meses una OR de 1,76 (0,61-5,07), además no validó los resultados con la realización de técnicas fisiológicas.

Venlafaxina. Potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que aumenta sus respectivos niveles. También impide débilmente la recaptación de dopamina⁸⁰. Cinciripini⁸¹ en 1999, no encontró diferencias significativas entre venlafaxina y placebo después de 10 semanas de tratamiento y a los 12 meses no había diferencia significativa en las tasas de abstinencia respecto a parche de nicotina o asesoramiento sólo, pero sin embargo los intervalos de confianza no excluyen un efecto clínicamente útil (OR de 1,33 (0,59-3).

Selegilina. Inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa (MAO-B). Se están obteniendo abstinencias al cabo de un año similares a las obtenidas con sustitutivos nicotínicos⁸². El tratamiento tiene 40 días de duración, con dosis de 10 mg/día, reduciéndolo a la mitad en las últimas dos semanas. En el momento actual aunque los resultados preliminares son esperanzadores se debe seguir investigando en este fármaco.

Lazabemida. Inhibidor selectivo reversible de la MAO-B, con el que se han llegado a obtener abstinencias de hasta un 30% a las 8 semanas de tratamiento, en pacientes tratados con 200 mg/ día de lazabemida, frente a un 17% de abstinencias obtenidas con placebo⁸³.

LY426965. Antagonista selectivo del receptor de la 5-Hidroxitriptamina (HT). Podría tener utilidad como tratamiento para ayudar a dejar de fumar y como antidepresivo⁸⁴.

BP 807. Es un agonista parcial del D3R⁸⁵. Se sugiere que los ligandos D3R reducirían los efectos motivacionales de la nicotina, por lo que podrían ser útiles para ayudar a dejar de fumar⁸⁶.

ST 198. Es un antagonista parcial del D3R⁸⁵. Según Le Foll⁸⁶, podría reducir los efectos motivacionales de la nicotina y de esta manera ser útil en deshabituación tabáquica.

Ansiolíticos

Los ansiolíticos no están comercializados de un modo específico como fármacos para la deshabituación del tabaquismo, se han utilizado basándose en que la ansiedad es un síntoma del síndrome de abstinencia nicotínico y a que el hecho de fumar en determinadas personas reduce la ansiedad inducida por el estrés. Distintos ensayos no han mostrado mayor eficacia que el placebo para dejar de fumar. Sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios y los efectos de los ansiolíticos no pueden ser excluidos con la base de las pruebas actuales. No hay pruebas consistentes de que ayuden a dejar de fumar, pero en la actualidad tampoco se excluye un posible efecto⁸⁷.

Clorhidrato de Buspirona. Ansiolítico no benzodiazepínico⁸⁸. Agonista de los receptores dopaminérgicos D2, con capacidad de bloquear la actividad serotoninérgica en el sistema límbico. Basa su efectividad en el hecho de que muchos pacientes fuman para tranquilizarse⁸⁹. El bajo poder adictivo de la buspirona⁶⁷, la escasez de efectos secundarios (mareos, insomnio, nerviosismo y cefalea)⁹⁰ y su buena tolerancia⁹¹ hacen pensar que la buspirona podría ser utilizada en el tratamiento del SAN. La dosificación es de 10 mg cada 8 horas comenzando unas dos o tres semanas antes de la fecha elegida para dejar de fumar, para seguir con 10 mg cada 8 horas entre siete y diez semanas. Se han publicado estudios muy diversos y, en ocasiones, hasta

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

contradictorios en cuanto a su eficacia en el tratamiento del tabaquismo^{92,93}. Así, si bien Hilleman⁹⁴ no encontró diferencias entre tratamiento con buspirona y parche de nicotina, Cinciripini⁹⁵ encontró que produce beneficios significativos en los sujetos con gran ansiedad ($p < 0,001$), sin embargo Schneider⁹⁶ no pudo reproducir estos efectos. En principio no está justificado su empleo como droga de primera línea en el cese del tabaquismo⁶, aunque podría recomendarse a fumadores con alto grado de ansiedad.

Diazepam. Benzodiacepina de acción larga que basa su uso en el tratamiento del tabaquismo en el hecho de que muchos pacientes fuman para tranquilizarse⁹⁷. Diazepam parece reducir los síntomas del SAN pero en un ensayo clínico a largo plazo, realizado por Hughes en 1994, no aumentó las tasas de abstinencia nicotínica⁹⁸. En la última revisión Cochrane⁸⁷ tampoco se ha demostrado su eficacia en la deshabituación tabáquica con una OR de 1,00 (0,39-2,54). Por otro lado, no es recomendable el uso de ansiolíticos benzodiacepínicos en la eliminación del SAN debido al potencial que tienen de provocar dependencia tanto física como psíquica⁹⁸.

Alprazolam. Ansiolítico benzodiacepínico con actividad específica en crisis de angustia. Puede provocar dependencia física y psíquica⁹⁹. En el momento actual no está indicado en la deshabituación tabáquica.

Ondansetron. Antagonista de los receptores 5-HT₃ con propiedades ansiolíticas. Se ha demostrado que no es efectivo en la deshabituación tabáquica^{100,101}.

Ritanserina. Ansiolítico que se encuentra en estudio como tratamiento del tabaquismo¹⁰² y del que se hablará con mayor extensión en el capítulo IX.

Beta-bloqueantes. La propuesta de su uso en la deshabituación tabáquica se fundamenta en la atribución de un componente ansiolítico entre sus efectos habituales. Farebrother¹⁰³ no encontró ningún efecto con propranolol a dosis de 40 mg/8 h y

posteriormente Dow¹⁰⁴ investigó metoprolol a una dosis de 100 mg/12 h y oxprenolol a 80 mg/12 h, aunque tan solo con metoprolol se obtuvieron abstinencias significativamente superiores al placebo. Sin embargo la diferencia entre los fármacos y placebo se puso de manifiesto una vez finalizado el tratamiento, lo que fue una sorpresa. Faltan estudios para demostrar su efectividad⁷⁰.

Antagonistas de los receptores cannaboides

Rimonabant. Antagonista de los receptores cannabinoides CB-1, que bloquea las descargas de dopamina inducidas por la nicotina en el núcleo accumbens. Cuatro estudios en fase III¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, presentados en 2004 y 2005, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad y del tabaquismo, obteniendo tasas de abstinencia tabáquica a los 28 días de un 30%, duplicando las obtenidas por placebo, así como su seguridad y buena tolerancia. Según Boyd y Fremming¹⁰⁸ también la utilidad en la prevención de la ganancia de peso al dejar de fumar. Además si se administra Rimonabant, según Cohen¹⁰⁹, disminuye el refuerzo condicionado por lo que también sería útil para mantener la abstinencia en el tiempo. En el capítulo 9 se hablará más extensamente de esta sustancia.

Inhibidores opioides

Glicina–Glutamina. Dipéptido inhibidor, sintetizado desde la β endorfina. Según Goktalay¹¹⁰ inhibe los efectos reforzantes de la nicotina y atenúa el síndrome de abstinencia.

Fármacos que actúan en la vía Gabaérgica

Gabapentina. Análogo estructural del neurotransmisor inhibidor GABA, incrementa los niveles de GABA y serotonina y minimiza la liberación de neurotransmisores monoamínicos y mejora la arquitectura del sueño¹¹¹.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

Vigabatrin. Inhibidor irreversible de la GABA transaminasa, podría ser útil como fármaco antitabaco¹¹².

Baclofen y CGP44532. Agonistas del receptor GABA-B. Markou¹¹² encontró que al activar este receptor desciende la autoadministración de nicotina en ratas, por lo que esta abierta la posibilidad de seguir investigando para comprobar si podrían ser considerados en la terapia para ayudar a dejar de fumar.

MPEP. Antagonista del receptor glutamatérgico 5 (mGluR5). Consigue igualmente descender la autoadministración de nicotina en los estudios realizados en animales. Por lo tanto, componentes que incrementen la neurotransmisión GABAérgica o bloqueen la glutamatérgica podrían ser útiles como fármacos antitabaco¹¹².

ESTIMULANTES DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

Rose y Levine¹¹³ demostraron la presencia de receptores en la boca y en la garganta que al ser estimulados por el humo del tabaco, podían contribuir en el proceso de adicción al mismo. Se han propuesto diferentes sustancias inhaladas con capacidad para irritar estos receptores con la finalidad del cese del tabaquismo.

Inhaladores con ácido cítrico. Westman¹¹⁴ comparó la utilización de inhaladores de ácido cítrico junto con parches de nicotina, frente a inhaladores de lactosa con parches durante 10 semanas, obteniendo tras 2 meses de seguimiento unos índices de abstinencia significativamente mayores con los inhaladores de ácido cítrico. En el momento actual su indicación es muy controvertida.

Inhaladores de ácido ascórbico. Levín¹¹⁵ demostró mayor eficacia a las tres semanas, si se asociaba a la prescripción médica de cese del tabaquismo la administración de inhaladores de ácido ascórbico. Aunque en el momento actual no hay suficiente evidencia científica como para poder prescribirlo en el tratamiento del tabaquismo.

Inhaladores de extracto de pimienta negra. Rose¹¹⁶ demostró a las 12 horas del cese del tabaquismo, que quienes utilizaban inhaladores de extractos pimienta negra presentaban menor intensidad del SAN.

FARMACOTERAPIA AVERSIVA O EFECTO ANTABÚS

Se basa en la utilización de sustancias que provoquen en el individuo sensaciones desagradables cuando combinan su uso con el consumo de tabaco¹¹⁷. Entre ellos destaca:

Acetato de Plata, comercializado en forma de chicles, píldoras y aerosol, al ponerse en contacto con el humo del cigarrillo, produce unas sales argénticas, con sabor amargo, muy desagradables. Mostró poseer un efecto antitabaco a corto plazo^{93,118}, indicándose especialmente en fumadores con baja dependencia a la nicotina¹¹⁹. No obstante, ninguna de las presentaciones se ha mostrado eficaz uniformemente^{30,70} y actualmente no hay suficiente evidencia para poder recomendar el empleo de acetato como tratamiento del tabaquismo^{12,120}.

OTROS TRATAMIENTOS NO NICOTÍNICOS EN PROCESO DE INVESTIGACIÓN

Actualmente se están estudiando las posibilidades terapéuticas en la deshabitación tabáquica de diversas sustancias como *bicarbonato sódico*, *D-fenfluramina* (supresor del apetito), o *kinuretano*¹⁰² pero aún no se dispone de resultados que avalen su utilización con esta indicación.

Estimulación Magnética Transcraneal de Alta Frecuencia (EM-TAF). Actúa modulando el sistema dopaminérgico, mesolímbico y mesoestriado en animales y humanos. Eichhammer¹²¹ en un estudio de 14 fumadores, la EMTAF en la corteza prefrontal izquierda disminuyó el nº de cigarrillos fumados pero

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

no los síntomas del craving. Se debe seguir investigando en esta línea.

TERAPIA GENÉTICA

Actualmente están en marcha algunos estudios destinados a la identificación de factores genéticos que condicionen la predisposición a la adicción a la nicotina con el objetivo de encontrar tratamientos que eviten este efecto, dado que se ha estimado que los factores genéticos contribuyen aproximadamente en el 50% de la iniciación al hábito y en el 59% de la persistencia en el hábito de fumar¹²².

Inhibidores de la enzima CYP2A6

Se han descrito los alelos CYP2a6*2, CYP2a6*3 (cromosoma 19q región 13,2) que intervienen en el metabolismo de la nicotina en pulmón e hígado (citocromo p450 2A6) como “protectores” contra la dependencia tabáquica. Los sujetos con alelos inactivos fuman significativamente menos cigarrillos al día y durante menos años (inician el hábito tabáquico más tarde) además de tener una probabilidad aumentada de dejar de fumar¹²³. Los tratamientos basados en la administración de fármacos inhibidores de la CYP2A6, solos o combinados con TSN, se expondrán con mayor extensión en el capítulo 9.

Por otro lado los alelos CYP2 E1*1D (cromosoma 19q región 13,2) que bio-activan las nitrosaminas del humo del tabaco en metabolitos tóxicos, han sido propuestos como “estimuladores” de la dependencia nicotínica.

Inmunoterapia nicotínica

Otras investigaciones trabajan la inducción de anticuerpos contra la nicotina mediante la vacunación con moléculas de

nicotina unidas a una proteína. El complejo proteína-nicotina no puede pasar la barrera hematoencefálica ni llegar a los receptores específicos y además estimula el sistema inmune creando anticuerpos contra dicho complejo^{80,124}. Queda mucho camino por recorrer en este terreno pero es uno de los campos más prometedores a largo plazo del que se hablará con mayor amplitud en el capítulo IX.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2004. Washington. American Psychiatric Association 2004.
2. Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco: Farmacología de la nicotina. Arch Bronconeumol 1995;31:101-8.
3. Clemente Jiménez ML, Alonso JA, Córdoba R, Cortada J, Grandés G, Nebot M, Solbes A, Tormo J. Descripción de las guías disponibles en España para el abordaje del tabaquismo en atención primaria. Aten Primaria 1999;24:101-8.
4. Clemente ML, Pérez Trullén A, Carreras JM, Marrón R, Montañés C, Rubio E. Tratamientos farmacológicos del tabaquismo no nicotínicos. Atención Farmacéutica (Eur J of Clin Pharmacy). 1999;1:357-67.
5. Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Drugs 2000;59:17-31.
6. Benowitz NL, Peng MW. Non-Nicotine pharmacotherapy for smoking cessation: Mechanisms and prospects. CNS Drugs 2000;13:265-85.
7. Pérez Trullén A, Marrón R. Guías prácticas de deshabituación tabáquica: ¿Qué son, por qué y cómo utilizarlas?. Arch Bronconeumol 1999;35:84-8.
8. Pérez Trullén A, Clemente L, Carreras JM, Marrón R, Rubio E, Montañés C. Tratamiento farmacológico del tabaquismo con sustitutivos de la nicotina. Atención Farmacéutica (Eur J of Clin Pharmacy) 1999;1:252-62.
9. Norregaard J, Jorgensen S, Mikkelsen KL. The effect of ephedrine plus caffeine on smoking cessation and postcessation weight gain. Clin Pharmacol Ther 1996;60:679-86.
10. Hughes JR, Oliveto AH. Caffeine and alcohol intake as predictors of smoking cessation and tobacco withdrawal. J Subst Abuse 1993;5:305-10.
11. Oliveto AH, Hughes JR, Terry SY, Bickel WK, Higgins ST, Pepper SL, Fenwick JW. Effects of caffeine on tobacco withdrawal. Clin Pharmacol Ther 1991;50:157-64.
12. Hughes JR, Fiester S, Goldstein M, Resnick M, Rock N, Ziedonis D. Guía Clínica para el tratamiento de la dependencia de nicotina. Versión española de la obra original Practice Guideline for the treatment of patients with nicotine dependence, publicada por la American Psiquiatric Association de Washington 2001.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

13. Fowler JS, Logan J, Wang G, Volkow N, Telang F, Zhu W, et al. Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1833106100.
14. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology* 2003;166:264-70.
15. Robinson MD, Anastasio GD, Little JM, Sigmon JL Jr, Menscer D, Pettice YJ, Norton HJ. Ritalin for nicotine withdrawal: Nesbitt's paradox revisited. *Addict Behav.* 1995;20:481-90.
16. Emmet W, Lee MD, Gilbert E, D'Alonzo DO. Cigarette Smoking, Nicotine Addiction, and Pharmacologic Treatment. *Arch Intern Med* 1993;153:34-48.
17. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Ed. EUNSA. Pamplona. 1986.
18. Schwatz JL. Methods for smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991;12:737-53.
19. Martínez A. *Patología del consumo del tabaco*. Ed. GLOSA S.A. Barcelona 1989.
20. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. *Guía de prescripción*. Madrid 1995.
21. Rose JE, Behm FM. Lobeline aerosol reduces craving for cigarettes, in *Proceedings of the 1st Meeting of the Society for Research on nicotine and tobacco*. Bethesda, Md, Society for Research on nicotine and tobacco 1995;p65.
22. Grabowski J, Hall SM, eds. *Pharmacological Adjuncts in Smoking Cessation*. Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse 1985;1-13 Monograph 53.
23. Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. *Methods for stopping cigarette smoking*. *Ann Intern Med* 1986;105:281-91.
24. Schneider FH, Olsson TA. Clinical-experience with lobeline as a smoking cessation agent. *Medicinal Chemistry Research* 1996;6:562-70.
25. American Lung Association. *Freedom from smoking: Clinic facilitator training workshop manual, 1996* New York: American Lung Association.
26. Stead LF, Hughes JR. Lobelina para dejar de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
27. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:V197-V207.
28. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995;193:33-41.
29. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991;86:991-8.
30. US Department of Health and Human Services. *Clinical Practice Guideline 18 Smoking Cessation*. Washington, DC, US Government Printing Office 1996.
31. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

32. Sees KL, Stalcup SA. Combining clonidine and nicotine replacement for treatment of nicotine withdrawal. *J Psychoactive Drugs* 1989;21:355-9.
33. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:197-207.
34. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, Sands SB, et al. Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. *J Med Chem* 2005;48:3474-7.
35. Burstein A, Fullerton T, Clark D, Faessel H. Varenicline is a selective nicotinic receptor partial. *Nicotine Tob Res* 2005;7:667-709.
36. Le Houezec J. New development in the treatment of tobacco dependence. 5th European conference of Society for Research on Nicotine and Tobacco. Padua. Italy November 2003.
37. Oncken C, Watsky E, Reeves K, Anziano R, Varenicline Study Group. Smoking cessation with varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist: results from a Phase II study. Proceedings of the 11th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. Prague, Czech Republic.
38. Pérez-Trullén A, Clemente ML, Marrón R, Herrero I, Machín A. Acompañe a su paciente a dejar de fumar sin desfallecer en el intento. Ed Ergón. Madrid 2004.
39. Tonstad S, Hays JT, Jorenby DE, Reeves K, Billing CB, Gong J, et al. Smoking cessation efficacy and safety of an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist – Results from varenicline in cessation therapy. Study III. Paper reported at the annual meeting of American Heart Association Scientific Sessions 2005, Dallas, Nov. 13-16, 2005. Disponible en (www.americanheart.org).
40. Cohen C, Bergis OE, Galli F, Lothead AW, Jegham S, Biton B, et al. SSR591813, a novel selective and partial $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:407.
41. Coe JW, Vetelino MG, Bashore CG, Wirtz MC, Brooks PR, Arnold EP, et al. In pursuit of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation: carbon analogs of (-)-cytisine. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:2974-9.
42. Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, Bashore CG, Bianco KE, Vetelino MG et al. 3,5-Bicyclic aryl piperidines: a novel class of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:4889-97.
43. Rose JE, Levin ED. Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;41:219-26.
44. Rose JE, Behm FM, Westham EC, Levin DE, 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, Westham EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6:331-43.
46. Pardell H, Saltó E, Salleras LL. Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Ed. Médica Panamericana. Madrid 1996.
47. McClernon FJ, Rose JE. Mecamylamine moderates cue-induced emotional responses in smokers. *Addict Behav* 2005;30:741-53.
48. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001009.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

49. Hughes JR, Fiester S, Goldstein M, Resnick M, Rock N, Ziedonis D. Guía Clínica para el tratamiento de la dependencia de nicotina. Versión española de la obra original Practice Guideline for the treatment of patients with nicotine dependence, publicada por la American Psychiatric Association de Washington 2001.
50. Carrol FI, Zhan L, Wayne M, Navarro HA, Rothman RB, Cantrell BE et al. Discovery of the first N-substituted 4b-methyl-5-(3-hydroxyphenyl)morphan to possess highly potent and selective opioid and receptor antagonist activity. *J Med Chem* 2004;47:4588-94.
51. Klesges RC, Klesges LM, DeBon M, Shelton ML, Isbell TR, Klem ML. Effects of phenyl propanolamine on withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*. 1995;119:85-91.
52. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Feyerband C. Naltrexone, smoking behavior and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 1995;120:418-25.
53. Houtsmuller EJ, Clemmey PA, Sigler LA. Effects of naltrexone on smoking and abstinence (abstrat). *Problems of drug dependence 1996: Proceedings of the 58th Annual Scientific Meeting*. In: Harris LS ed NIDA Research Monograf 174. Rockville, Md: National Institutes of Health 1997:68.
54. Krishnan-Sarin S, Meandzija B, O'Malley S. Naltrexone and nicotine patch smoking cessation : a preliminary study. *Nicotine Tob Res* 2003;5:851-7.
55. David S, Lancaster T, Stead LF. Antagonistas opiáceos para dejar de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
56. Epstein AM, King AC. Naltrexone attenuates acute cigarette smoking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:29-37.
57. Roozen HG, Van Beers SE, Weevers HJ, Breteler MH, Willemsen MC, Postmus PE, et al. Effects on smoking cessation: naltrexone combined with a cognitive behavioral treatment based on the community reinforcement approach. *Subst Use Misuse* 2006; 41:45-60.
58. Targovnik JH. Nicotine, corticotropin and smoking withdrawal symptoms: literature review and implications for successful control of nicotine addiction. *Clin Ther* 1989;1:846-53.
59. McElhaney JL. Repository corticotropin injection as an adjunct to smoking cessation during the initial nicotine withdrawal period: results from a family practice clinic. *Clin Ther* 1989;11:854-61.
60. Henningfield JE, Fant RV, Gopalan L. Non-nicotine medications for smoking cessation. *J Respir Diseases* 1998;19:S33-S42.
61. Bendayan R, Kennedy G, Frecker RC, Sellers EM. Lack of effect of cimetidine on cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:51-5.
62. Glass RM. Blue mood, blackened lungs: depression and smoking. *JAMA* 1990;264:1583-4.
63. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993;150:546-53.
64. Humfleet G, Hall S, Reus V, Sees K, Muñoz R, Triffleman E. The efficacy of nortriptyline as an adjunct to psychological treatment for smokers with and without depression histories. In: Harris LS, ed. *Problems of drug dependence 1995: Proceedings of the*

- 57th Annual Scientific Meeting, of the College on Problems of drug dependence, Inc. NDA research monograph 162. Washington, DC: Government Printing Office, 1996;334, abstract. DHHS publication n°. (ADM) 96-4116.
65. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Clinical Practice Guideline. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER. Treating Tobacco Use and Dependence. June 2000.
 66. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 67. Baos V. Guía de uso de los medicamentos en Atención Primaria. Ed Edime. Madrid 1996.
 68. Edwards NB, Simmons RC, Rosenthal TL, Hoon PW, Downs JM. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatics* 1988;29:203-6.
 69. Murphy JK, Edwards NB, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1990;147:1353-7.
 70. Hughes JR. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *J Drug Dev* 1994;6:197-203.
 71. Spring B, Wuertman J, Wurtman R. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1181-7.
 72. Niaura R, Spring B, Borrelli B, Hedeker D, Goldstein MG, Keuthen N et al. Multi-center trial of fluoxetine as an adjunct to behavioral smoking cessation treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology (JCCP)* 2002;70:887-96.
 73. Niaura R, Goldstein MD, Depue J, Keuthen NO, Kristeller J, Abrams D, et al. Fluoxetine, symptoms of depression and smoking cessation (abstrat). *Ann Behav Med* 1995;17(suppl):S061.
 74. Spring B, Wuertman J, Wurtman R. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1181-7.
 75. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, Hayward C, Sussman L, Rothman M et al. Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology (JCCP)* 2000;68:883-9.
 76. Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Rivelli S, Stage K. A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1731-7.
 77. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-6.
 78. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Shea C, et al. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:14065-9.
 79. 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;58:444-52.
 80. Pérez-Trullén A, Clemente Jiménez ML, Herrero Labarga I, Rubio Aranda E. Manejo terapéutico escalonado de la deshabitación tabáquica basado en pruebas clínicas. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 4):69-77.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

81. Cinciripini PM, Wetter D, Minna J, et al. The effects of brief counseling, transdermal nicotine replacement and antidepressant therapy on smoking cessation among smokers carrying the DRD2 A1 allele (PA3A). Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Meeting; Mar 5-7 1999; San Diego (CA) 1999.
82. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. Preliminary placebo controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003;53:136-43.
83. Berlin I, Aubin HJ, Pedarriosse AM, Rames A, Lancrenon S, Lagrue G. Lazabemide, a selective, reversible monoamine oxidase B inhibitor, as an aid to smoking cessation. *Addiction*. 2002;97:1347-54.
84. Rasmussen K, Calligaro DO, Czachura JF, Dreshfield-Ahmad LJ, Evans DC, Hemrick-Luecke SK, et al. The novel 5-hydroxytryptamine 1A antagonist LY426965: Effects on nicotine withdrawal and interactions with fluoxetine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:688-700.
85. Le Foll B, Schwartz JC. Disruption of nicotine conditioning by dopamine D3 receptor ligands. *Mol Psychiatry* 2003;8:225-30.
86. Le Foll B, Sokoloff P, Stark H, Goldberg SR. Dopamine D3 receptor ligands nicotine-induced conditioned place preferences through a mechanism that does not involve discriminative-stimulus or antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:720-30.
87. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Ansiolíticos para dejar de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
88. Taylor DP. Buspirone a new approach to the treatment of anxiety. *Fed Am Soc Exp Biol. J* 1988;2:2445-52.
89. Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami DK. Effects of abstinence from tobacco. In: Kozlowski L, Annis H, Cappel H et al. (ed). *Research advances in alcohol and drug problems*. New York. Plenum Press 1990.
90. Newton RE, Marunycz JD, Alderidge MT, Napoliello MJ. Review of the side effect profile of buspirone. *Am J Med* 1986;80(Suppl 3-B):17-21.
91. Schneider NG, Olmstead RE, Steimberg C, Sloan K, Daims RM, Brown HV. Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:568-75.
92. Cinciripini PM, Lapitsky L, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ, 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;15:182-91.
93. Bayot A. Eficacia de la farmacoterapia en la eliminación del tabaquismo. *Rev Esp Drogodep* 1995;20:177-96.
94. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG. Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and buspirone in smoking cessation. *J Clin Pharmacol* 1994;34:222-4.
95. Cinciripini PM, Lapitsky LG, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ, Vanvunakis H. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation - differences between high-anxiety and low-anxiety smokers [published erratum appears in *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:408]. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:182-91.

96. Schneider NG, Olmstead RE, Steinberg C, Sloan K, Daims RM, Brown HV. Efficacy of buspirone in smoking cessation - a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:568-75.
97. Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami DK. Effects of abstinence from tobacco. En: Kozlowski L, Annis H, Cappel H et al. (eds.). *Research advances in alcohol and drug problems*. New York: Plenum Press 1990.
98. Hughes JR. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *J Drug Dev* 1994; 6:197-203.
99. Riesco JA, Lavilla MJ, Sojo MA, Masa JF. Fármacos de segunda línea en el tratamiento del tabaquismo. En Jiménez CA, Fagerström KO. *Tratado de tabaquismo*. Ed Aula Médica. Madrid 2004.
100. Carboni E, Acquas E, Frau T, Chiara G. Differential Inhibitory effects of a 5-HT3 antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol* 1989; 164:515-9.
101. West T, Hajek P. Randomized controlled trial of Ondansetrom in smoking cessation. *Psychopharmacology* 1996;126:95-6.
102. Pérez-Trullén A, Clemente Jiménez ML. Estado actual y futuras terapias farmacológicas en la deshabitación tabáquica. *Arch Broncopneumol* 2001;37:184-96.
103. Farebrother MJ, Pearce SJ, Turner P, Appleton DR. Propranolol and giving up smoking. *Br J Dis Chest* 1980;74:95-6.
104. Dow RJ, Fee WM. Use of beta-blocking agents with group therapy in a smoking withdrawal clinic. *J R Soc Med* 1984;77:648-51.
105. Anthenelli RM, Depres JP. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit) and the RIO-LIPIDS Trial (weight reducing and metabolic effects in overweight/obese patients with dyslipemia. American college of Cardiology Annual Scientific Session, 9 March 2004.
106. Van Gaal LE, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
107. Pi-Sunyer FX. Effect of rimonabant on weight reduction and weight maintenance: RIO-NORTH AMERICA (RIO-NA) trial. Late-Breaking Trials III, American Heart Association Scientific Sessions 2004, November 7-10, 2004, New Orleans Louisiana.
108. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant- A selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2005;39:684-90.
109. Cohen C, Ghislaine P, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB 1) receptor antagonist, Rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005;30:145.
110. Goktalay G, Cavun S, Levendusky MC, Hamilton JR, Millington WR. Glycyl-glutamine inhibits nicotine conditioned place preference and withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2006;530:95-102.
111. Placidi F, Diomedì M, Scalise A, Marciàni MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anti-convulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000;54(suppl 1):S25-S32.

Tratamientos farmacológicos de segunda línea en la deshabituación tabáquica

112. Markou A, Paterson NE, Semenova S. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) and metabotropic glutamate receptors in nicotine reinforcement: potential pharmacotherapies for smoking cessation. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:491-503.
113. Rose J and Levin E. Interrelationship between conditioned and primary reinforcement in the maintenance of cigarette smoking. *Br J Addiction* 1991;86:605-9.
114. Westman EC, Behm FM, Rose JE. Airway sensory replacement combined with nicotine replacement for smoking cessation. A randomized, placebo-controlled trial using a citric acid inhaler. *Chest* 1995;107:1358-64.
115. Levin ED, Behm FM, Carnahan E, LeClair R, Shipley R, Rose JE. Clinical trials using ascorbic acid aerosol to aid smoking cessation. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:211-23.
116. Rose JE, Behm FM. Inhalation of vapor from black pepper extract reduces smoking withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend* 1994;34:225-9.
117. Clemente Jiménez ML, Pérez-Trullén A, Carreras Castellet JM. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. *FMC* 1998;5:329-36.
118. Malcolm R. Silver acetate gum as a smoking deterrent. *Chest* 1986;89:107-11.
119. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl R. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. Influence of smoking history. *Psychopharmacology* 1991;104:470-4.
120. Lancaster T, Stead LF. Acetato de plata para dejar de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
121. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64:951-3.
122. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003;98:23-31.
123. Sellers EM, Tyndale RF, Fernansdez LC. Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *Doug Discov Today* 2003;8:487-93.
124. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Bollinger BK, Botka AJ, et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med* 1996;2:1129-32.