

Artículo de Revisión

Tabaquismo, complicaciones relacionadas y perspectivas de tratamiento

Luis Miguel Jaimes Hernández*
Karen Yaneth Aceros Alquichire**

RESUMEN

Objetivo: Proveer al lector de la mejor y más completa información, en forma ordenada y concreta, acerca del tabaquismo, los problemas que acarrea, la importancia de la prevención, control y deshabituación tabáquica. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática en las principales bases de datos electrónicas a nivel mundial, se analizó y organizó la información de acuerdo a su relevancia, de acuerdo al criterio de los autores. **Conclusiones:** El tabaco es responsable de un gran número de enfermedades, por lo cual se deben reforzar las estrategias de control y prevención, teniendo en cuenta que se ha demostrado que la industria tabacalera posee estrategias para adaptarse a las diferentes legislaciones. También se deben impulsar y fomentar los programas de deshabituación tabáquica, seleccionando el mejor de acuerdo a las necesidades de cada persona y ventajas e inconvenientes que pueden presentar cada uno de estos programas, de forma que se preste una atención individualizada para lograr el mayor beneficio de cada paciente. MÉDICAS UIS 2006;19(3):181-90.

PALABRAS CLAVE: Tabaco. Cáncer. Prevención. Tratamiento farmacológico. Bupropión. Terapia sustitutiva de nicotina.

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco es la principal causa de morbimortalidad previsible en los países desarrollados¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 60% de los jóvenes ha probado el tabaco a los 15 años; de estos, la tercera parte se convertirán en fumadores activos antes de cumplir los 18 años². El tabaquismo supone más de cuatro millones de muertes anuales en el mundo³, ocurriendo al menos 850 000 de éstas en América⁴; actualmente en países desarrollados una de cada cinco muertes está relacionada con el tabaco y en edades entre 35 y 69 años la relación puede llegar a ser uno a uno⁵; se prevé que de mantenerse esta tendencia en el consumo en el 2010 morirán 10 millones de personas por esta causa⁶ y en el 2020 el tabaco será el responsable del 20% de todas las muertes en Europa⁷. Además se piensa que el tabaquismo pudo haber sido el responsable

de la muerte de 50 millones de hombres y 10 millones de mujeres entre 1950 y el año 2000, únicamente en países desarrollados⁸. Todo esto motivó a los autores a la redacción del presente artículo, con el objetivo de informar de la forma más concisa y ordenada acerca de las patologías asociadas al tabaquismo, el tratamiento actual para este y algunas de las posibles estrategias terapéuticas.

En Colombia aproximadamente el 31% de la población ha fumado alguna vez y dentro de los fumadores existe una mayor prevalencia de aberraciones cromosómicas⁹; el 31% de los hombres y el 34% de las mujeres entre 13 y 15 años consumen tabaco¹⁰, además existe una relación directa del inicio temprano de este hábito con el posterior consumo de marihuana y otras drogas ilícitas¹¹, aunque aparentemente el uso de estas sustancias igualmente puede llevar al consumo de tabaco¹². Al mismo tiempo se debe considerar que el consumo de tabaco es más prevalente en los estratos bajos, esto quizás se debe a que a medida que las personas son instruidas y aumentan sus ingresos, responden mejor a la información de salud pública; mientras que las de nivel socioeconómico bajo aumentan su consumo¹³.

* Estudiante V nivel. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

** Psicóloga. Coordinadora Programa Clínica de Tabaquismo. Instituto Neumológico del Oriente. Fundación Cardiovascular. Bucaramanga.

Correspondencia: Sr. Jaimes. Calle 13 No. 29-07. Bucaramanga. Colombia. e - mail: luismjaimes86@yahoo.com.mx.

Artículo recibido el 4 de octubre de 2005 y aceptado para publicación 8 de agosto de 2006.

Se estima que la disminución media de años de vida en los fallecidos por el tabaco es de aproximadamente 16 años; a esto se suma que el 50% de las personas que fuman regularmente morirán de enfermedades atribuibles al tabaquismo, la mitad de estos en la edad adulta y la otra mitad en la vejez^{14,15}. En contraste, si se abandona el tabaquismo, el riesgo de presentar cardiopatía isquémica decrece en un 50% tan solo en un año¹⁶, aunque el riesgo de padecer cáncer de pulmón decrece un poco más lentamente¹⁷.

RELACIÓN ENTRE TABACO, CÁNCER Y OTROS PADECIMIENTOS

Dado que el humo de tabaco presenta alrededor de 5000 sustancias químicas¹⁸, de ellas al menos 43 tienen potencial carcinogénico¹⁹, como algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos y derivados del fenol²⁰. No es extraño que se conozca la relación entre cáncer y consumo de tabaco desde 1761, cuando John Hill registró el desarrollo de pólipos en los consumidores de rapé²¹. Cabe destacar que dichos químicos pueden disolverse en la saliva, ser absorbidos en el pulmón o en el tracto gastrointestinal y pasar a la sangre, lo que explica la relación con cáncer en los tejidos no expuestos al humo.

Específicamente una de las más conocidas y estudiadas asociaciones del tabaco ha sido la existente con el cáncer de pulmón²²⁻⁴, pues se estima que el tabaco es el responsable de más del 90% de estas neoplasias en hombres fumadores; en mujeres la diferencia es menor, pero al igual significativa, siendo del 80%²². Asimismo se ha documentado la relación existente con el cáncer de laringe²³, donde el 83% de estas neoplasias se relacionan con el tabaquismo²⁴; también se relaciona con cáncer hematológico, en especial con leucemias mieloides agudas²⁵, cáncer en cavidad oral, laringe, esófago^{26,27}, gástrico^{28,29}, de páncreas³⁰, ovárico³¹, renal³², de mama^{33,34}, cuello uterino³⁵⁻⁴⁰, de riñón y de vejiga³⁶.

También se ha asociado a procesos no neoplásicos como Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), siendo su mayor factor de riesgo, pues el 90% de las muertes anuales por EPOC son causadas por el consumo de cigarrillo^{37,38}. El infarto agudo del miocardio también se ha asociado al tabaquismo, pues es conocido que el cigarrillo puede acelerar el proceso aterosclerótico, dañando el endotelio vascular³⁹.

El tabaquismo además, aumenta el riesgo de ser hospitalizado hasta en un 55%, de sufrir fractura de cadera, cataratas, problemas sexuales y reproductivos, infecciones respiratorias, complicaciones posquirúrgicas, enfermedades de las encías y pérdida de los dientes³⁹. De igual forma dentro de la casi innumerable lista de patologías asociadas al tabaquismo, se encuentran

también los aneurismas aórticos abdominales³⁹, el síndrome de apnea del sueño⁴⁰, la enfermedad de Parkinson⁴¹, la aparición precoz de arrugas⁴², la hiperplasia benigna de próstata⁴³ y la muerte súbita, cuyo riesgo es proporcional a la cuantía de cigarrillos fumados⁴⁴; de la misma manera la incidencia de ictus es dos a tres veces mayor en fumadores que en no fumadores⁴⁵. La hiperreactividad bronquial⁴⁶ que sufren los fumadores parece estar íntimamente relacionada con el asma bronquial^{47,48}, aunque otros autores piensan que el cigarrillo puede ser sólo un factor de mal pronóstico en el asma bronquial⁴⁹.

En el embarazo se ha relacionado con una disminución del peso en los recién nacidos de madres fumadoras⁵⁰, inestabilidad cromosómica, especialmente alteraciones en la banda 11q23, la cual se ha relacionado con anomalías hematopoyéticas, proponiéndose una posible relación con la aparición de leucemias⁵¹. Sin embargo, esto último fue hallado en un estudio pionero con una muestra muy pequeña, en el cual se demostró que no era un factor estadísticamente relevante y que la media de la edad de las madres fumadoras era 3 años más alta que la de las madres no fumadoras; además, se debe recordar que las translocaciones recíprocas aumentan con la edad⁵², así como otras aberraciones en linfocitos periféricos⁵³ y si los hallazgos son superiores a lo esperado, la razón de esta diferencia es aún inexplicable⁵⁴.

En niños expuestos a tabaquismo pasivo, se presenta un riesgo aumentado para síndrome de muerte súbita infantil, infecciones respiratorias agudas, problemas de oído y asma severa, de la misma manera, el consumo de cigarrillo por los padres causa síntomas respiratorios y un crecimiento lento de los pulmones de los niños expuestos⁵⁵.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Se ha sugerido que la legislación frente al consumo, comercialización y distribución del tabaco debe ser el pilar gubernamental fundamental de la lucha contra el tabaquismo⁵⁶. Dichas medidas deben ir desde prohibición absoluta de publicidad directa o indirecta, imposición de políticas restrictivas de impuestos, impresión obligatoria de advertencias en los paquetes de tabaco, restricción en la venta de tabaco, hasta restricciones en el consumo en lugares públicos y de trabajo.

Por otra parte, se cree que parte de dichas medidas contra el tabaco están siendo ineficaces, pues pese a que se cree que el aumento en el 1% del precio del tabaco supone tan sólo una reducción en el consumo del 0,5%⁵⁷, esto evidencia que al parecer el aumento de impuestos parece no sufrir un efecto significativo sobre la demanda⁵⁸. La implementación de legislaciones drásticas

debe ser una prioridad, no sólo en países como México en los cuales el tabaquismo es una epidemia en una fase temprana y los esfuerzos de salud pública para controlarlos son mínimos⁵⁹, debe ser implementado en todos los países, pues como hemos aprendido de lugares como Hong Kong, la industria del tabaco bloquea, modifica, retrasa y rompe las políticas de control⁶⁰.

Uno de los puntos críticos para la penetración en nuevos mercados y el establecimiento dentro de los mismos es quizás la publicidad televisiva, pues al parecer afecta principalmente de tres formas: la publicidad de algunas compañías hace que las personas crean que una marca de cigarrillos es más popular de lo que realmente es, atrayendo a fumadores de otras marcas; en segundo lugar, dicha publicidad se dirige a los jóvenes que constituyen el futuro mercado, asegurando así su crecimiento y la perpetuación de esta industria y tercero, se crea un falso modelo de fumador, a través de modelos y actores. Debido a esto, se debe implementar prohibiciones de todo tipo de publicidad, pues además de lo anterior, la industria tabacalera suele unir su publicidad con valores éticos, como la solidaridad⁶¹, por lo que la reglamentación debe estar complementada con límites claros en patrocinio y promoción⁶², ya que al prohibir una clase de publicidad, surge otra que incide en el conocimiento y el consumo de tabaco⁶³.

Quizá la mejor estrategia para el control del tabaquismo, debe ser la implementación de políticas de control y de educación pública, pues pese a las dudas que pudiesen surgir, la industria del tabaco ha llegado incluso a atacar a la OMS, para modificar los modelos de lucha contra el tabaquismo⁶⁴, o incluso a hacer contribuciones a los miembros del congreso de Estados Unidos, influyendo fuertemente en la política federal para el control del tabaco⁶⁵.

Por esto se debe continuar informando acerca de los inconvenientes del tabaquismo, ya que al parecer se está tomando conciencia de los beneficios del abandono del tabaco⁶⁶, pero aún existen falsas creencias como las que defienden los cigarrillos suaves o “*Light*”, bajo la premisa de ser menos nocivos y más fáciles de abandonar⁶⁷. Queda esperar que se implementen políticas y campañas tanto de control como de abandono, dirigidas a personas de todas las edades, en especial a los adultos jóvenes⁶⁸, pues al parecer las campañas en los medios pueden tener un efecto importante cuando se combinan con otras políticas de control⁶⁹.

BASES TERAPÉUTICAS Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Existen numerosos estudios acerca de diferentes estrategias para el abandono del tabaquismo, muchas de

ellas están enfocadas farmacológicamente, y de una u otra forma ayudan a los pacientes a abandonar el tabaquismo, mientras que otras se basan en el apoyo psicológico al paciente fumador, a continuación se describen algunas de las estrategias más usadas actualmente.

Se ha diseñado un sencillo algoritmo para la conducta a seguir ante un paciente cualquiera, lo que simplifica la conducta a seguir ante el paciente fumador, se presenta dicho algoritmo con una leve modificación, pues está demostrado que si el paciente accede a un programa de deshabituación sólo por el consejo médico, puede beneficiarse de dicho programa (Figura 1).

TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA

En cuanto a la farmacocinética de la nicotina, debe recordarse que posterior a su absorción pulmonar, ésta se detecta 10 segundos después en el cerebro, atraviesa la barrera hematoencefálica debido a su gran liposolubilidad, facilitando el transporte al interior de las células y la unión a receptores específicos del sistema dopaminérgico mesolímbico⁷⁰; en esta rapidez radica su enorme potencial de generar adicción⁷¹. Aparentemente es metabolizada por la CYP2A6, pues los individuos con una variante de ésta son metabolizadores lentos para este compuesto, a pesar de eso, el papel de este citocromo dentro de la adicción no ha sido aclarado completamente⁷².

Se ha observado que la nicotina mejora el desempeño de actividades motoras⁷³, posee efecto termogénico⁷⁴ la cual se aumenta drásticamente si se consume conjuntamente con cafeína⁷⁵, induce hiperglicemia⁷⁶, suprime el apetito aunque los datos en este aspecto son controversiales, pues parece que la ganancia de peso al abandonar el tabaquismo se debe a diversos efectos diferentes a este⁷⁷, refuerza el procesamiento auditivo automático⁷⁸ e incrementa los efectos del etanol⁷⁹, aunque los efectos metabólicos agudos de ésta, parecen ser mediados por el nivel de actividad física⁸⁰.

Los datos publicados indican que los fumadores mantienen una nicotinemias entre 10 a 40 ng/ml y para evitar el síndrome de abstinencia sólo se necesitan entre 5 a 15 ng/ml⁸¹; por esa razón, estos programas están enfocados a administrar nicotina disminuyendo los síntomas del síndrome de abstinencia sin crear dependencia⁸². Igualmente es importante tener en cuenta que existen algunos casos especiales en los cuales se deben tener algunas precauciones al momento de utilizar esta terapia, pues la nicotina puede producir estimulación simpática, con la consecuente liberación de catecolaminas que potencialmente pueden producir daño cardiovascular; aunque existen estudios que demuestran que la terapia no incrementa el riesgo de sufrir una enfermedad a este nivel⁸³

o de cambios en el electrocardiograma, angina o muerte súbita en enfermos cardiovasculares⁸⁴, se ha reportado que esta terapia produce menos enfermedades cardiovasculares, que el consumo de tabaco^{85,86}. Debido a lo anterior, la sustitución de la nicotina apareció como la primera alternativa terapéutica para el abandono del tabaquismo. En la actualidad existen numerosos estudios acerca de la efectividad de los diferentes preparados, a continuación se discutirán algunos de ellos, los cuales son los más populares y por consiguiente los más estudiados.

En cuanto a la vía de administración, existen diversos preparados farmacéuticos, dentro de los que se encuentran chicles, los cuales constan de 2 ó 4 mg de nicotina y se liberan lentamente, además de un *Buffer* que mantiene un pH de aproximadamente 8,5 lo cual facilita su absorción en la mucosa oral, pasando a la sangre y llegando al sistema nervioso central para aliviar el síndrome de abstinencia. Algunos de los inconvenientes de esta estrategia terapéutica, radican en que el chicle debe ser masticado con ciertos intervalos para garantizar su máxima efectividad y además los efectos por esta vía de administración, sólo son percibidos por el paciente 3 min después de masticar el chicle⁸⁷, de cualquier forma, este es un método considerado altamente sensible y seguro, en especial para prevenir recaídas⁸⁸, además de que se ha demostrado que es más eficaz que la Clonidina o la Naltrexona en el tratamiento del tabaquismo⁸⁹. Conjuntamente se debe buscar que el chicle tenga el mejor sabor posible, pues el mejor sabor no incrementa su potencial de abuso⁹⁰.

Los parches transdérmicos poseen tres capas, la primera que se une a la piel, la segunda donde se

encuentra la nicotina y la tercera que es la que protege todo el sistema. Existen dos tipos de parches, los cuales se diferencian en la cantidad de nicotina, un tipo de ellos libera nicotina durante 16 h y el otro durante 24 h, pero ambos alcanzan una concentración máxima de nicotina tras 5 a 10 h; este último es el principal inconveniente del método⁹¹, no obstante recientemente se está investigando con parches de mayor duración⁹². Como se mencionó previamente, a pesar de que la cafeína refuerza el efecto termogénico de la nicotina, la nicotina transdérmica parece no reforzar los efectos subjetivos de la cafeína⁹³; aunque este método se ha asociado a tasas más altas de remisión de colitis ulcerativa, los efectos adversos pueden ser significativos, por lo que se sugiere que sólo debe ser administrado en algunos pacientes⁹⁴, como es el caso de los pacientes en los cuales otras terapias no han sido efectivas⁹⁵.

Los *spray* nasales, contienen nicotina en solución salina isotónica, a pH neutro y concentración de 10 mg/ml, esto facilita que se deposite en la vascularizada mucosa nasal, alcanzando el torrente sanguíneo y posteriormente el sistema nervioso central, en cada aplicación se administra 0,5 mg y debido a que se debe aplicar en cada fosa nasal por separado, la cantidad total de nicotina administrada es de 1 mg; pero se recomienda que no se sobrepase de 5 mg/h o de 40 mg/d⁹⁶, al parecer el evidenciar un alto efecto con esta terapia, ante la primera exposición, se relaciona con una baja tasa de abstinencia a seis meses⁹⁷; además, si se combina con parches de nicotina, puede aumentar su efectividad⁹⁸. El principal inconveniente con este tratamiento, es su capacidad de crear adicción, debido a la rapidez con la que la nicotina se absorbe⁹⁹.

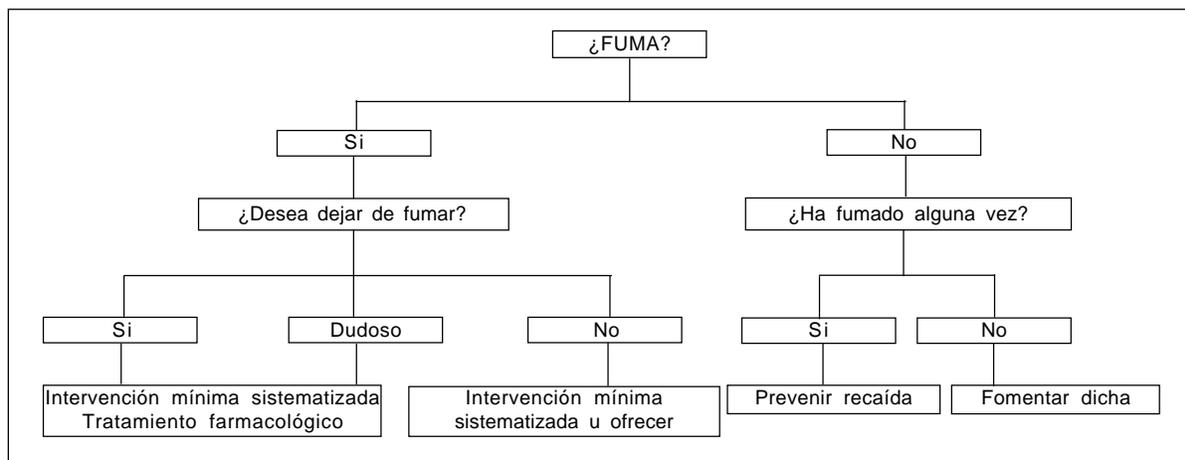


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento y prevención del tabaquismo, adaptado de Torrecilla García M, Plaza Martín MD, Ruano García R. Consejo médico e intervención mínima sistematizada En: Barrueco Ferrero, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García

Los inhaladores bucales de nicotina se componen de dos partes, una boquilla y un depósito con 10 mg de nicotina y 1 mg de mentol; el aire es saturado con nicotina para ser inhalado, el efecto y la rapidez con que se evidencia el efecto es menor que con el *spray* nasal¹⁰⁰, debido probablemente a que la nicotina se absorbe principalmente por la mucosa oral, por lo que la absorción es lenta, evitando el pico de nicotina arterial¹⁰¹, disminuyendo su potencial de abuso y dependencia¹⁰², no obstante la nicotinemía es similar a la evidenciada con el chicle¹⁰³. Los efectos adversos más comunes son malestar estomacal, náusea, diarrea e hipo, llevando al 5% de los pacientes al abandono del tratamiento¹⁰⁴.

En un estudio, en el cual se comparó la seguridad de estas cuatro terapias, haciendo un seguimiento por 15 semanas, se encontró que el parche era el menos desagradable y no existía diferencia en cuanto a satisfacción o dependencia subjetiva entre estas terapias¹⁰⁵. Aunque otro estudio reporta que las tasas de abstinencia a seis meses para el inhalador y el *spray* nasal, son extremadamente bajas¹⁰⁶. Finalmente, para concluir acerca de la terapia sustitutiva con nicotina, las desventajas de esta terapéutica, parecen radicar principalmente en el costo de ésta¹⁰⁷.

BUPROPIÓN

La asociación con depresión mayor en fumadores^{108,109}, en especial en fumadoras, en quienes es mayor que en fumadores¹¹⁰; o bien la presentación de estados ansio-depresivos, a pesar de los efectos antidepressivos de la nicotina¹¹¹, mediados quizás por el sistema serotoninérgico¹¹², indican que dejar de fumar incrementa el riesgo de depresión severa¹¹³ y dado que se observó que la depresión disminuye la efectividad de los programas de deshabituación, hizo pensar en el posible uso de fármacos antidepressivos y ansiolíticos, en el tratamiento del tabaquismo¹¹⁴.

El Bupropión, que históricamente fue el primer fármaco de carácter no nicotínico aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo¹¹⁵, es químicamente un antidepressivo tetracíclico, pertenece químicamente a los derivados aminocetónicos, dentro de los mecanismos de acción, se ha propuesto que actúa a través de la inhibición de la recaptación de dopamina¹¹⁶ y en menor proporción de adrenalina, sin interferir con la MAO, y de indolaminas (serotonina) a nivel mesolímbico, y su uso crónico se asocia a un aumento de dopamina en el núcleo accumbens¹¹⁷, por lo que se ha relacionado su sobredosis con la aparición de episodios de psicosis¹¹⁸, aumento de la actividad locomotora dependiente de la dosis, que no obstante difiere entre grupos de edad¹¹⁹, o efectos ansiolíticos a una dosis más alta de la habitual¹²⁰. Igualmente, se ha demostrado que aunque con esta

terapia la aparición de depresión durante el tratamiento, es menor, también se demostró la recidiva de síntomas depresivos a la suspensión del tratamiento¹²¹ con muy pocos efectos adversos a dosis terapéuticas; sin embargo, el discomfort de la terapia parece disminuirse si después de una semana de abstinencia se administra una dosis única de glucosa¹²².

Existen publicaciones que sostienen que la administración de este fármaco es la terapia más efectiva y segura para el tratamiento del tabaquismo, pues al parecer es dos veces más efectivo que el placebo; aunque se aconseja que en fumadores pesados se combine con la terapia sustitutiva con nicotina¹²³, su uso está aprobado en más de 50 naciones, debido a que no existe una relación seria con episodios letales debido a su administración¹²⁴, además de que parece ser un fármaco efectivo para el abandono del tabaquismo durante el embarazo¹²⁵.

El metabolismo de este fármaco es esencialmente hepático, dando lugar a metabolitos activos, el paso a estos últimos está mediado por la CYP2B6, aunque al parecer también puede estar mediada por las isoenzimas 3A4, 2C9 y 1A2; aunque la interacción con fármacos que incrementen la CYP2B6, como la carbamazepina o fenitoína¹²⁶, pudiesen potencialmente incrementar la depuración, así mismo podrían incrementar la concentración de metabolitos activos, por lo que es difícil predecir el resultado de esta interacción, ya que durante el desarrollo de este fármaco no se diseñó una prueba específica para determinar esto. Se ha probado que los jóvenes metabolizan más rápido el fármaco, por lo cual en caso de necesitarlo, deberían recibir dosis fraccionadas¹²⁷.

INTERVENCIÓN MÍNIMA SISTEMATIZADA Y TERAPIA CONDUCTUAL

Al enfrentarse al paciente fumador, debe tenerse en cuenta que su dependencia de nicotina no se limita únicamente a la dependencia física, sino que se extiende a una dependencia psicológica. Debido a lo anterior no es extraño que existan programas de terapia conductual encaminadas al cese del tabaquismo.

El concepto de intervención mínima sistematizada abarca esencialmente cinco tópicos definidos en 1996 por la guía de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, en la cual se propone la serie *Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange* (Del inglés preguntar, aconsejar, evaluar, ayudar y acordar); esto es, indagar, identificar y documentar sistemáticamente acerca del hábito tabáquico; aconsejar de forma clara, seria y personalizada que debe dejar de fumar; evaluar la

motivación y disposición para dejar de fumar; registro en la historia clínica, ofrecimiento de consejo médico, ayuda y apoyo psicológicos, asesoramiento en el proceso de deshabitación y seguimiento de el proceso en cada consulta¹²⁸.

Este modelo de intervención parece dar buenos resultados, tanto en pacientes que ingresan a un programa por iniciativa propia como aquellos que lo hacen por consejo médico¹²⁹. Incluso se ha demostrado que este programa es de gran utilidad en el embarazo, en caso de prestar un consejo personalizado, con lo que se logra beneficiar alrededor de la mitad de las embarazadas fumadoras¹³⁰.

OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dentro de las alternativas para el tratamiento, se encuentran incluso la utilización del efecto antabuse (disulfiram o antabus), pues es conocido que la goma de acetato de plata causa una sensación desagradable en los fumadores, lo que pudiese ser útil en el abandono del tabaquismo, pero esta terapia no ha demostrado disminuir la tasa de abstinencia¹³¹.

El Valclerine, un agonista selectivo de los receptores nicotínicos Alfa4 Beta2, ha demostrado eficacia a corto y a mediano plazo aproximadamente en un año si se le compara con placebo^{132,133}, aunque en estudios recientes, algunos autores afirman que es más efectivo que el placebo o que el bupropión¹³⁴, siendo esta terapia eficaz, segura y bien tolerada si se usa para mantener la abstinencia del tabaco¹³⁵. A pesar de todas las ventajas de este tratamiento, la mayoría de estos estudios con este fármaco, son estudios clínicos en fase 3, por lo que es necesaria mayor investigación antes de recomendar este fármaco como de primera línea para el tratamiento del tabaquismo.

Por otra parte, el Rimonabant, un farmaco nuevo, agonista de los receptores CB1 de cannabinoides¹³⁶, también parece ser útil en el tratamiento del tabaquismo¹³⁷, así como también en obesidad¹³⁸ y en control de factores cardiometabólicos¹³⁹, lo que lo hace un fármaco sumamente interesante para un futuro cercano.

El topiramato, es un monosacárido derivado de la D-fructosa, que se encuentra sustituido con sulfamato; es estructuralmente distinto de otros agentes antiepilépticos. El mecanismo de acción antiepiléptico no se encuentra clarificado, aunque parece que puede inducir cierto grado de neuromodulación de la función corticomesolímbica dopaminérgica, lo que algunos autores proponen que podría ser útil en el tratamiento de el tabaquismo¹⁴⁰, o de la comorbilidad de alcoholismo y tabaquismo¹⁴¹, siendo potencialmente seguro¹⁴².

En otros estudios con Clonidina, un antagonista alfa 2 de los receptores de catecolaminas, han reportado tasas de abstinencia a 5 meses que doblan las del placebo, sin embargo, los resultados de varios metanálisis no son concluyentes, por lo que se recomienda que ésta debe ser una segunda opción al tratamiento convencional y siempre debe contar con supervisión médica^{143,144}. Con eficacia similar se han usado antidepressivos tricíclicos, como la nortriptilina y la doxepina, pero éstos siguen siendo igualmente de segunda línea y sólo deben usarse en pacientes en los que se contraindique la terapia sustitutiva con nicotina y el bupropión^{145,146}.

El hallazgo de que los niveles de Mono Amino Oxidasa (MAO), son inferiores en fumadores¹⁴⁷, llevó a usar inhibidores de esta enzima para el tratamiento del tabaquismo, reportando que las tasas de abstinencia a un año son similares a las obtenidas con la terapia sustitutiva con nicotina¹⁴⁸. Por estas razones y muchas otras, es necesaria mayor investigación acerca de la utilización de este fármaco y de otros en el tratamiento del tabaquismo.

CONCLUSIONES

El tabaquismo es la principal causa de morbimortalidad previsible en países desarrollados y puede ser considerado como pandemia, por lo cual se debe tratar como tal, se deben realizar campañas de prevención dirigidas a toda la comunidad, no sólo desde el ámbito médico y de salud pública, sino también desde los lugares de enseñanza, en donde se debe demostrar un modelo de conducta de rechazo ante el tabaco. Al mismo tiempo, se deben impulsar campañas de abandono que se ajusten a las necesidades de cada individuo, conjuntamente se debe luchar incansablemente por una legislación eficaz para el control del tabaquismo, prohibiendo tanto la publicidad directa como indirecta, así como impuestos más altos para el tabaco.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Rosendo Castellanos, del departamento de Medicina Interna del Hospital Univesitario de Santander, por su valiosa colaboración en la revisión del presente manuscrito.

SUMMARY

Smoking, related complications and treatment perspectives.

Objective: To provide the reader of the best and more complete information, in ordinate and concrete form, about the tobacco, the problems that it carries, the importance of the prevention, control and smoking cessation. Methods: was carried out a systematic review in the main electronic databases at world level, the information was analyzed and organized according to their relevance and later was proceeded to edit of the present article. Conclusions: The tobacco is responsible for a great number of diseases, reason why the control strategies and prevention

should be reinforced, remembering it has been demonstrated that the tobacco industry possesses strategies to adapt to the different legislations. Also should be impelled and to foment the programs of smoking cessation, selecting the best according to each person's necessities and advantages and inconveniences that can present each one of these programs, so that an attention is lent individualized for achieving each patient's bigger benefit. **MÉDICAS UIS 2006;19(3):181-190. KEY WORDS:** Tobacco. Cancer. Prevention. Pharmacologic treatment. Bupropion. Nicotine substitution therapy.

BIBLIOGRAFÍA

- Solano-Reina S, Jiménez Ruiz CA. Historia clínica del tabaquismo. *Prevención del Tabaquismo*. 2000;2(1):35-44
- World Health Organization: Health Behaviour in Schoolchildren. A Cross National Survey. Protocol and Questionnaire. Copenhagen: WHO 1985.
- World Health Organization. Tobacco or Health: A global status report. Geneva WHO 1997.
- Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. 128 Sesión del Subcomité del Comité Ejecutivo de Planificación y Programación. Washington, D.C., EUA, 25 al 29 de Junio de 2001.
- Carrión Valero F. El tabaquismo, la principal enfermedad de los países desarrollados. *Prev Tab* 2001;3(1):31-34
- Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. Dirección General de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1999.
- Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- Sierra-Torres MS, Arboleda-Moreno YY, Hoyos LS, Sierra-Torres CH. Chromosome aberrations among cigarette smokers in Colombia. *Mutat Res*. 2004 Aug 8;562(1-2):67-75.
- Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group. Differences in Worldwide Tobacco Use by Gender: Findings from the Global Youth Tobacco Survey. *J Sch Health* 2003;73(6):207-15.
- Siqueira LM, Brook JS. Tobacco use as a predictor of illicit drug use and drug-related problems in Colombian youth. *J Adolesc Health* 2003 Jan;32(1):50-7.
- Lenz BK. Tobacco, depression, and lifestyle choices in the pivotal early college years. *J Am Coll Health*. 2004 Mar-Apr;52(5):213-9.
- Organización Panamericana De La Salud; Organización Mundial De La Salud. 35.A Sesión Del Subcomité Del Comité Ejecutivo De Planificación Y Programación. Washington, D.C., EUA, 14 Al 16 De Marzo De 2001.
- World Health Organization. The European report on tobacco control policy. WHO European ministerial conference for a tobacco-free Europe. Warsaw: World Health Organization, 2002 Feb 18-19.
- Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309:937-9.
- Pardell H, Saltó E, Salleras LI. Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Madrid: Panamericana, 1996; 45-71.
- Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12:669-79.
- Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco. *Farmacología de la nicotina*. Arch Bronconeumol 1995;31:101-8.
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O. K-ras oncogen activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561-5.
- US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: cancer and chronic lung disease in the workplace. A report of the Surgeon General Office on smoking and health. Rockville, 1985.
- Álvarez Guriérrez FJ. El tabaquismo como problema de salud pública. En: Barrueco Ferrero, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M, editores. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. 2a ed. Madrid: ERGON S.A. 2003. p. 27-69.
- To J. Tabaco y cáncer: de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. *Med Clin (Barc)* 1999;112:589-94.
- Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jun;12(6):514-7.
- Banegas Banegas, JR, DÍez Gañán L, Rodríguez-Artalejo F, González Enríquez J, Graciano Pérez-Regadera A, Villar Álvarez F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)* 2001;117:692-4.
- Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol*. 1997 Jun;97(3):659-62.
- Wynder EL, Mushinski MH, Spicak. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancer. *Cancer* 1977;40 (Suppl 4) 40: 1872-8.
- Bhurgri Y, Faridi N, Kazi LA, Ali SK, Bhurgri H, Usman A, et al. Cancer esophagus Karachi 1995-2002: epidemiology, risk factors and trends. *J Pak Med Assoc*. 2004 Jul;54(7):345-8.
- Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer*. 2004 Dec 20;112(6):1049-55.
- Wong Ho CH, Swanson C, Lissowska J, Groves F et al. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw. Poland. *Int J Cancer* 1999;1:871-6.
- Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health*. 2004;95(1):32-7.
- Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003 May;39(8):1157-64.
- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):101-8.
- Gammon H, Hibshoosh H, Beth M, Bose S, Schoenberg J et al. Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women. *Cancer epidemiology. Biomarkers and prevention* 1999;8:255-63.
- Lash T, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 1999;149:5-12.
- Hernández del Rey I, Romero Palacios PJ, González de Vega JM, Romero Ortiz A, Ruiz Pardo MJ. Tabaquismo en la mujer. Revisión y estrategias futuras. *Prev Tab* 2000;2(1):45-54.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: what it means to you. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
- Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.
- Jiménez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Miravittles M, et al. Síntomas respiratorios y diagnóstico de EPOC en fumadores de distintas labores de tabaco. Resultados del estudio IBERPOC. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 530 – 535.
- Kaur Suneet. The Impact of Environmental Tobacco Smoke on Women's Risk of Dying from Heart Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Women's Health* 2004;13(8):888-97.
- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
- Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernandez-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord*. 2004 Jun;19(6):614-21.
- Ribera M, Ferrándiz C. Las arrugas del fumador. *Med Clin (Barc)* 1994;102:333-4.
- Kang D, Andriole GL, Van De Vooren RC, Crawford D, Chia D, Urban DA, et al. Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2004 Jun;93(9):1241-5.
- Treut J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chron Dis* 1967;20:511-24.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.

46. Gerrard J, Cockcroft D, Mink K, Cotton C, Poonawala R, Dossman J. Increased nonspecific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:577-81.
47. Sobradillo V. Tabaco y enfermedades pulmonares. En: Tabaco, salud y juventud. Servicio editorial de la Universidad del País Vasco. Zarauz. Guipúzcoa, 1999. p. 119-33.
48. Larson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50:260-4.
49. Troisi RG, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest* 1995;108:1557-61.
50. Wang Xianobin, Zucerman Barry, Kaufman Gary, Changzhong Chen, Wang Guoying, Niu Tianhua, Wise Paul, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287(2):195-202.
51. De la Chica R, Rivas I, Giraldo J, Egozcue J Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetus of mothers who smoke. *JAMA* 2005;393(10):1212-22.
52. Tucker JD, Moore DH II. The importance of age and smoking in evaluating adverse cytogenetic effects of exposure to environmental agents. *Environ Health Perspect* 1996;104:489-492.
53. Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC, Shelby MD. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. *Mutat Res* 1988;204:421-433.
54. DeMarini DM, Preston RJ. Smoking While Pregnant. Transplacental Mutagenesis of the Fetus by Tobacco Smoke. *JAMA* 2005;293(10):1264-5.
55. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006. Washington, DC 20402. ISBN 0-16-076152-2.
56. Barrueco Ferrero M. Estrategias de prevención. En: Barrueco Ferrero, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M, editores. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. 2a ed. Madrid: ERGON S.A. 2003. 69-106.
57. Jiménez Ruiz CA, González de la Vega JM, Escudero C, García A, Roca J, Solano S, Pérez A. Tabaquismo. Manuales SEPAR 1995; 1:1-109.
58. J Pinilla. Análisis comparado del impacto de las políticas positivas vía precio en el consumo de tabaco. *Gaceta sanitaria* 2002;16(05):425-35.
59. Meneses-Gonzalez F, Marquez-Serrano M, Sepulveda-Amor J, Hernandez-Avila M. The tobacco industry in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2002;44 Suppl 1:S161-9.
60. Knight J, Chapman S. «A phony way to show sincerity, as we all well know»: tobacco industry lobbying against tobacco control in Hong Kong. *Tob Control* 2004 Dec;13 Suppl 2:ii13-21.
61. Barrueco Ferrero M. Publicidad deshonesta. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:187-8.
62. Lambert A, Sargent J D, Glantz S A, Ling P M . How Philip Morris unlocked the Japanese cigarette market: lessons for global tobacco control. *Tobacco Control* 2004;13:379-87.
63. MacKenzie TD, Bartecchi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:975-80.
64. Pérez-Martín Jaime, Peruga Armando. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13:4
65. Moore S, Wolfe SM, Lindes D, Douglas CE. Epidemiology of failed tobacco control legislation. *JAMA* 1994 Oct 19;272(15):1171-5.
66. Fong GT, Hammond D, Laux FL, Zanna MP, Cummings KM, Borland R, Ross H. The near-universal experience of regret among smokers in four countries: findings from the International Tobacco Control Policy Evaluation Survey. *Nicotine Tob Res* 2004 Dec;6 Suppl 3:S341-51.
67. Borland R, Yong HH, King B, Cummings KM, Fong GT, Elton-Marshall T, et al. Use of and beliefs about light cigarettes in four countries: findings from the International Tobacco Control Policy Evaluation Survey. *Nicotine Tob Res* 2004 Dec;6 Suppl 3:S311-21.
68. Ling Pamela M, Glantz Stanton A. Using Tobacco-industry marketing research to design more effective tobacco-control campaigns. *JAMA* 2002;287:2983-9
69. Levy DT, Chaloupka F, Gitchell J. The effects of tobacco control policies on smoking rates: a tobacco control scorecard. *J Public Health Manag Pract* 2004 Jul-Aug;10(4):338-53.
70. Schneider M. Nicotine therapy in smoking cessation. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinetic* 1992;23:169-72.
71. Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina. Aspectos prácticos. *Rev Clin Esp* 1998;198:1599-602.
72. Carter B, Long T, Cinciripini P. A meta-analytic review of the CYP2A6 genotype and smoking behavior. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6(2):221-7.
73. Tucha O, Lange KW. Effects of nicotine chewing gum on a real-life motor task: a kinematic analysis of handwriting movements in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Apr;173(1-2):49-56. Epub 2003 Dec 11.
74. Lupien JR, Bray GA. Nicotine increases thermogenesis in brown adipose tissue in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988 Jan;29(1):33-7.
75. Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr* 2003 Jun;77(6):1442-7.
76. Alada AR. Effects of calcium channel blockers on nicotine-induced hyperglycemia in the rat. *Afr J Med Med Sci.* 2001 Mar-Jun;30(1-2):57-9.
77. Perkins KA, Sexton JE, DiMarco A. Acute thermogenic effects of nicotine and alcohol in healthy male and female smokers. *Physiol Behav.* 1996 Jul;60(1):305-9.
78. Inami R, Kirino E, Inoue R, Arai H. Transdermal nicotine administration enhances automatic auditory processing reflected by mismatch negativity. *Pharmacol Biochem Behav* 2005 Mar;80(3):453-61.
79. Kouri EM, McCarthy EM, Faust AH, Lukas SE. Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug Alcohol Depend* 2004 Jul 15;75(1):55-65.
80. Perkins KA, Epstein LH, Sexton JE, Stiller RL, Jacob RG. Effects of dose, gender, and level of physical activity on acute metabolic response to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 Oct;40(2):203-8.
81. Huhges J, Stephen A, Miller MS. Nicotine gum to help stop smoking. *JAMA* 1984;252:2855-8.
82. Fageström KO. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physicians based smoking cessation. *Prevent Med* 1984;13:517-27.
83. Murray PR, Bailey W, Daniels K, Bjorson WM, Kurnov R, Connert J et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3094 participants in the lung health study. *Chest* 1996;109:438-45.
84. Joseph A, Norman S, Ferry L, Prochezke A, Westman E, Steel B et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8.
85. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 985-95.
86. Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmair V, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction. Is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992;305:1252-6.
87. Russel MAH, Raw M, Jarvis M. Clinical use of nicotine chewing gum. *BMJ* 1980;28:1599-602.
88. Rebenok AA, Korostii VI, Zhabokritskii SV, Prokopovich EM, Prilipko VT. Results of clinical use of nicotine chewing gum «Nicorette» in the practice of treating patients with psychological and behavior disorders caused by tobacco consumption. *Lik Sprava* 2002 Apr-Jun;(3-4):127-30.
89. Ahmadi J, Ashkani H, Ahmadi M, Ahmadi N. Twenty-four week maintenance treatment of cigarette smoking with nicotine gum, clonidine and naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 2003 Apr;24(3):251-5.
90. Houtsmuller EJ, Fant RV, Eissenberg TE, Henningfield JE, Stitzer ML. Flavor improvement does not increase abuse liability of nicotine chewing gum. *Pharmacol Biochem Behav* 2002 Jun;72(3):559-68.
91. Palmer K, Buckeley M, Faulds D. Transdermal nicotine. *Drugs* 1992; 44:498-529.
92. Davaran S, Rashidi MR, Khandaghi R, Hashemi M. Development of a novel prolonged-release nicotine transdermal patch. *Pharmacol Res* 2005 Mar;51(3):233-7.
93. Sobel BF, Sigmon SC, Griffiths RR. Transdermal nicotine maintenance attenuates the subjective and reinforcing effects of intravenous nicotine,

- but not cocaine or caffeine, in cigarette-smoking stimulant abusers. *Neuropsychopharmacology* 2004 May;29(5):991-1003.
94. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4):CD004722.
 95. Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C, Miyoshi T, Fryer GE. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2004 Nov 8;164(20):2229-33.
 96. Sutherland G, Stapleton J, Russel MAH. Randomized controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-9.
 97. Kaufmann V, Jepson C, Rukstalis M, Perkins K, Audrain-McGovern J, Lerman C. Subjective effects of an initial dose of nicotine nasal spray predict treatment outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Mar;172(3):271-6. Epub 2003 Nov 25.
 98. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 13;160(20):3128-34.
 99. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Flores Martín S. Terapia substitutiva con nicotina. En: Barrueco Ferrero, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M, editores. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. 2a ed. Madrid: ERGON S.A. 2003. 161-90.
 100. Leischow S, Nilsson F, Franzon M, Hill A, Otte P, Merikle E. Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *Am J Health Behav* 1996;20:364-71.
 101. Lunell E, Molander L, Ekberg K, Wahren J. Site of nicotine absorption from a vapour inhaler-comparison with cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Jan;55(10):737-41.
 102. Hughes J R, Adams E H, Franzon M A, Maguire M K, Guary J. A prospective study of off-label use of, abuse of, and dependence on nicotine inhaler. *Tobacco Control* 2005;14:49-54.
 103. Schneider NG, Olmstead RE, Franzon MA. The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:661-84.
 104. Hughes JR. Risk/benefit assessment of nicotine preparations in smoking cessation. *Drug Safety* 1993;8:49-56.
 105. West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, May S, Meadows A. A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Apr;149(3):198-202.
 106. Hughes JR, Grass JA, Pillitteri JL. Treatment resistant smokers: a pilot study of nicotine nasal spray and inhaler. *J Addict Dis*. 2000;19(1):95-100.
 107. Alberg AJ, Stashefsky Margalit R, Burke A, Rasch KA, Stewart N, Kline JA, et al. The influence of offering free transdermal nicotine patches on quit rates in a local health department's smoking cessation program. *Addict Behav* 2004 Dec;29(9):1763-78.
 108. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Self-efficacy to refrain from smoking predicted by major depression and nicotine dependence. *Addict Behav* 2004 Jul;29(5):857-66.
 109. Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Samuels D, et al. Major depression among adolescent smokers undergoing treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*. 2004 Nov;29(8):1517-26.
 110. Martini S, Wagner FA, Anthony JC. The association of tobacco smoking and depression in adolescence: evidence from the United States. *Subst Use Misuse* 2002;37(14):1853-67.
 111. Fakhfakh R, Lagrue G. Depression, tobacco dependence and nicotina. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2002;79(1-4):65-72.
 112. Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Moctezuma J. Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 Jan;29(1):39-46.
 113. Covey LS. Tobacco cessation among patients with depression. *Prim Care* 1999 Sep;26(3):691-706.
 114. Benowitz NL, Peng MW. Non nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *Drugs* 2000; 13: 265-85.
 115. Covey LS, Sullivan MA, Johnston J, et al. Avances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 17-31.
 116. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco Addiction: Implications for Treatment and Cancer Prevention. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1852-67
 117. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatr* 1995;56:395-401.
 118. Wang TS, Shiah IS, Yeh CB, Chang CC. Acute psychosis following sustained release bupropion overdose. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 Jan;29(1):149-51. Epub 2004 Nov 23.
 119. Redolat R, Vidal J, Gomez MC, Carrasco MC. Effects of acute bupropion administration on locomotor activity in adolescent and adult mice. *Behav Pharmacol* 2005 Feb;16(1):59-62.
 120. Carrasco MC, Vicens P, Vidal J, Redolat R. Effects of acute administration of bupropion on behavior in the elevated plus-maze test by NMRI mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Nov;28(7):1135-41.
 121. Lerman C, Niaura R, Collins BN, Wileyto P, Audrain-McGovern J, Pinto A, et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav* 2004 Dec;18(4):362-6.
 122. McRobbie H, Hajek P. Effect of glucose on tobacco withdrawal symptoms in recent quitters using bupropion or nicotine replacement. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jan;19(1):57-61.
 123. Roddy E. ABC of smoking cessation. Bupropion and other drugs in non-nicotine therapy. *Cas Lek Cesk* 2004;143(12):863-5.
 124. Hays JT, Ebbert JO. Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risks and benefits. *CNS Drugs* 2003;17(2):71-83.
 125. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 2005;24(2):19-23.
 126. Jefferson JW. Drug interactions- friend or foe? *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4):37-47.
 127. Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR, Axelson DA, Gilchrist R, Nuss S, Birmaher B, Brent DA. Steady-State Pharmacokinetics of Bupropion SR in Juvenile Patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Apr;44(4):349-57.
 128. Cinciripini P, Hecht S, Henningfield J, Manley M, Kramer B. Tobacco Addiction: Implications for Treatment and Cancer Prevention. *Journal of the Cancer Institute* 1997;89, nº 24.
 129. Torrecilla M, Barrueco M, Jiménez Ruiz CA, Maderuelo JA, Plaza JA, Hernández Mezquita MA. El médico y el paciente en la toma de decisión del abandono del tabaco. Repercusión de la iniciativa en el resultado de la intervención. *Arch bronconeumol* 2001;37(3)
 130. Carrión Valeroa F, Maya Martínez M, Pont Martínez P, Tortajada Martínez M, Marín Pardo J. Consejo médico personalizado en el tratamiento del tabaquismo en el embarazo. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:346-52.
 131. Malcolm R. Silver acetate gum as a smoking deterrent. *Chest* 1986;89:107-11.
 132. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7.
 133. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8.
 134. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):56-63.
 135. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5;296(1):64-71.
 136. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant—a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2005 Apr;39(4):684-90. Epub 2005 Mar 8.
 137. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006 Mar;15(3):307-15.
 138. Van Gaal LF, 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 Apr 16-22;365(9468):1389-97.
139. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):1919-26. Epub 2006 Apr 24.
140. Khazaal Y, Cornuz J, Bilancioni R, Zullino DF. Topiramate for smoking cessation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Jun;60(3):384-8.
141. Johnson BA. Topiramate-induced neuromodulation of cortico-mesolimbic dopamine function: a new vista for the treatment of comorbid alcohol and nicotine dependence? *Addict Behav* 2004 Sep;29(7):1465-79.
142. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005 Jul 25;165(14):1600-5.
143. 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.
144. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995;50:197-207.
145. Edwards NB, Simmons RC, Rosenthal TL. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatic* 1988;29:203-6.
146. Murphy JK, Edwards NB, Downs AD. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1990;147:1353-7.
147. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-7.
148. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003;53:136-43.