



Farmacoterapia para dejar de fumar

Javier Matías Saimovici

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente artículo es brindar a los profesionales que asisten a pacientes que fuman, información clara y actualizada sobre las características generales de las distintas opciones farmacológicas disponibles, cómo indicarlas y seleccionarlas, cuáles son sus contraindicaciones e interacciones, qué precauciones hay que tener y cómo se pueden manejar los problemas frecuentes que cada una presenta durante el tratamiento para dejar de fumar. Como fuentes de información, he utilizado principalmente la última “Guía de tratamiento del uso de tabaco” del Departamento de Servicios Humanos y de Salud del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (que realiza actualizaciones basadas en la evidencia), búsquedas bibliográficas en PubMed, información de sitios de Internet relevantes, información farmacológica de los fabricantes de los medicamentos para dejar de fumar y mi experiencia asistencial en los consultorios para dejar de fumar del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La mayoría de los pacientes que intentan dejar de fumar y recaen lo hacen en las primeras semanas, y lo hacen frecuentemente por sufrir abstinencia de la nicotina.

La farmacoterapia es eficaz porque mejora los síntomas de abstinencia de la nicotina, principalmente las ganas de fumar, el deseo muy intenso de fumar (“*craving*” en inglés) y las emociones negativas. También ayuda a disminuir el riesgo de recaída si se fuma durante la farmacoterapia. Además, puede retrasar el aumento de peso posterior a la cesación.^{1,p.173-4.}

Según la evidencia actual, si se utiliza farmacoterapia como parte de una intervención profesional para dejar de fumar, las posibilidades de que los pacientes se mantengan sin fumar al año de tratamiento se duplican o triplican,^{1,p.108-9} aumentando la costo-efectividad de los tratamientos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los fármacos actúan solo sobre la dependencia física, y no sustituyen de ninguna manera la decisión de dejar de fumar, ni actúan sobre la dependencia psicológica o socioconductual. De hecho, la mayoría de las personas que dejan de fumar lo logran sin ayuda profesional y sin farmacoterapia.²

Entonces, es útil imaginar el tratamiento profesional para dejar de fumar como si fuera una “mesa” cuyas patas son: 1) el soporte intratratamiento (es decir, el apoyo profesio-

nal), 2) el soporte extratratamiento (entorno del paciente), 3) las estrategias de resolución de problemas y 4) la farmacoterapia. La tabla de la mesa representaría la motivación del paciente, pieza imprescindible para que sea posible el tratamiento.

INDICACIONES

Debe tratar de indicarse farmacoterapia a casi todos los pacientes que estén preparados para dejar de fumar y fijar fecha de abandono, hagan tratamiento individual o grupal.

Los casos en los que debe considerarse no usar farmacoterapia son: embarazadas y lactancia, fumadores de menos de 10 cigarrillos por día, adolescentes y contraindicaciones médicas.^{1,p.108-9} Es muy infrecuente que un paciente tenga contraindicaciones médicas a todas las opciones disponibles.

OPCIONES DE FARMACOTERAPIA

Los fármacos recomendados como primera línea son la terapia de reemplazo de la nicotina, el bupropion y la vareniclina.

Hay evidencia de que la clonidina y la nortriptilina también son eficaces, pero no se recomiendan habitualmente (son de segunda línea) por sus efectos adversos.

Terapia de reemplazo de la nicotina (TRN)

Mecanismo de acción: los sustitutos nicotínicos proveen nicotina al cerebro, provocando una estimulación de los receptores de forma más segura y manejable por parte del profesional. Tienen el efecto de aminorar los síntomas de abstinencia y permitir a la persona que fuma discontinuar el uso de la droga menos abruptamente.

La farmacocinética varía según su forma farmacéutica. Producen picos plasmáticos de nicotina más bajos que los que genera fumar cigarrillos. Todos deben iniciarse en la fecha de abandono del tabaco.

Contraindicaciones de todos los sustitutos de la nicotina

- Embarazo y lactancia: la nicotina es un agente de riesgo clase D de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) (véase más adelante “Grupos especiales”).

- Hipersensibilidad a la nicotina o a algún componente del producto.
- Enfermedad cardiovascular: deben ser utilizados con mucha precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente (últimas 2 semanas), arritmias severas o angina de pecho inestable.

Interacciones farmacológicas

La nicotina puede aumentar el efecto de bloqueo aurículo-ventricular y aumento de la frecuencia cardíaca provocada por la adenosina. Se recomienda monitorear el tratamiento si se usan en forma concomitante.

Parches de nicotina

Modo de uso habitual: se pega el primer parche rápidamente al despertarse desde la fecha de abandono, de la cintura hacia arriba, en un lugar desprovisto de vello. Generalmente se utiliza en brazos, hombros y tórax (no en las mamas), evitando las zonas de pliegue.

Los parches vienen habitualmente de 10, 20 y 30 cm², en una presentación de 7 y 21 parches.

Para un consumo de hasta 10 cigarrillos por día se debe iniciar con parches de 20 cm² (14 mg de nicotina).

Para un consumo de más de 10 cigarrillos por día se debe iniciar con parches de 30 cm² (21 mg de nicotina).

Se debe cambiar el parche por uno nuevo cada 24 horas, rotando el sitio del parche cada día para disminuir la irritación de la piel. Se recomienda colocarlo por la mañana. Los pacientes se pueden bañar y practicar natación con el parche.

Tiempo de tratamiento: duración total de 8 semanas a partir del día de abandono según el siguiente esquema:

- 4 semanas parches de 30 cm²

- 2 semanas parches de 20 cm²

- 2 semanas parches de 10 cm²

Si se comenzó con parches de 20 cm²: 6 semanas de 20 cm² y 2 semanas de 10 cm².

Contraindicaciones específicas: dermatosis extensas.

Precauciones: sacarse el parche durante la realización de una resonancia magnética ya que se han producido casos de quemaduras leves por el componente metálico del parche. Nunca deben cortarse los parches porque se inutilizan.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Irritación de la piel (5%): verificar que el paciente rote el sitio de colocación todos los días. Usar crema de hidrocortisona 1%, para ser aplicada cada 12 horas en el sitio irritado donde estuvo colocado el parche.

Mala adherencia a la piel: utilizar cinta adhesiva hipoalérgica sobre el parche.

Insomnio: indicar medidas no farmacológicas para el insomnio. Despegar el parche al acostarse.

Goma de mascar de nicotina

Modo de uso habitual: debe utilizarse el chicle de 2 mg, excepto en los casos en los que el consumo de cigarrillos sea de más de 25 por día y/o el paciente fume dentro de los 30 minutos luego de despertarse; en estos casos corresponde utilizar el chicle de 4 mg.

Puede indicarse el chicle como monoterapia, es decir, como única droga tratante, o bien como rescate. En este último caso debe usarse el chicle asociado a otro tratamiento de base, y solamente cuando aparecen ganas imperiosas de fumar.

Si se usa como monoterapia, debe ser en dosis fijas de 1 unidad por hora y hasta 24 unidades al día como máximo. Es frecuente la subutilización y la baja adherencia por las dificultades en el uso y el costo de la monoterapia.

Se recomienda emplearlo como rescate (cuando el paciente tiene ganas de fumar), en combinación con parches de nicotina. Puede retrasar el aumento de peso poscesación. Hasta el momento, no hay evidencia suficiente sobre la combinación de bupropion y chicles como rescate.

Se mastica el chicle muy lentamente, pocas veces, hasta sentir un gusto similar a la pimienta en la lengua, y luego se deja estacionado entre los dientes y la mejilla hasta que desaparezca ese gusto; entonces se vuelve a masticar. Se debe evitar el consumo de bebidas como café, gaseosas, etcétera, desde 15 minutos antes y hasta 15 después del uso del chicle, ya que alteran la acidez de la boca y pueden disminuir el efecto del medicamento. Debe permanecer en la boca alrededor de 30 minutos y descartarse.

Tiempo de tratamiento: 3 meses.

Contraindicaciones específicas: 1) prótesis dentaria, porque puede adherirse a las prótesis dentarias móviles y potencialmente dañarlas, 2) síndrome ácido sensitivo activo, por el efecto irritativo de la nicotina sobre la mucosa gástrica.

Precauciones: entre 1 y 5% de los pacientes siguen utilizando el chicle por mayor tiempo que el recomendado, aunque esto no se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedades.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Acidez: evitar alimentos y bebidas que favorecen la acidez, recordar a los pacientes que se debe masticar el chicle pocas veces.

Dolor mandibular: masticar el chicle pocas veces.

Comprimidos de nicotina para chupar

Los comprimidos para chupar tienen las mismas recomendaciones que el chicle, excepto que no se deben masticar, romper ni tragar. Solo se chupan hasta disolverlos, y por esto podrían usarse aunque el paciente use prótesis dentaria. Vienen también en una presentación de 2 y 4 mg. Son más fáciles de usar y tolerables que el chicle.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Acidez: evitar alimentos y bebidas que favorecen la acidez.

Aerosol nasal de nicotina

Modo de uso habitual: la dosis es de 1 mg, equivalente a una aplicación en cada fosa nasal. También puede utilizarse como monoterapia o como rescate.

La monoterapia se comienza con 1 a 2 dosis por hora hasta un máximo de 5 dosis por hora. El rango de dosis debe estar entre 8 y 40 por día.

No se debe tragar, ni aspirar, ni inhalar por la nariz. Sólo se aplica con la cabeza levemente inclinada hacia atrás.

Brinda un rápido efecto en las situaciones de urgencia, pero provoca irritación nasal en el 90% de los pacientes durante los 2 primeros días, y el 80% la sigue teniendo durante 3 semanas. Además puede producir estornudos, goteo nasal e irritación bronquial.

Como monoterapia se recomienda especialmente en pacientes con dependencia grave de nicotina, y con capacidad tanto para tolerar la irritación nasal como para aplicar correctamente la técnica de empleo. Es frecuente la subutilización y la baja adherencia por las dificultades en el uso y el costo de la monoterapia.

Se recomienda usarlo como rescate (cuando el paciente tiene ganas de fumar) en combinación con parches de nicotina.

Tiempo de tratamiento: 3 a 6 meses.

Contraindicación específica: no usar si hay hiperreactividad bronquial severa. Precauciones: es el sustituto de nicotina de mayor potencial adictivo. Entre el 15% y el 20% de los pacientes utilizan el aerosol por mayor tiempo que el recomendado, aunque esto no se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedades.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Irritación nasal: repasar la técnica adecuada. Recordar que habitualmente disminuye con el tiempo.

Inhalador bucal de nicotina

Modo de uso habitual: el efecto se produce por absorción de la nicotina desde la mucosa orofaríngea. La dosis es de 1 cartucho administrado por inhalación bucal, que contiene en total 4 mg de nicotina. Se deben realizar inhalaciones frecuentes durante 20 minutos para cada cartucho. Usar 6 a 16 cartuchos al día.

Tiempo de tratamiento: 3 a 6 meses.

Contraindicación específica: no usar si hay hiperreactividad bronquial severa.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Irritación bucal y respiratoria: recordar que habitualmente disminuye con el tiempo.

Uso de la TRN desde antes de la fecha de abandono (precesación)

Publicaciones recientes, todas financiadas por los fabricantes de TRN, sugieren que podría ser útil desde días o semanas antes de dejar de fumar, superponiendo su uso al consumo de tabaco. Investigaciones no financiadas por empresas farmacéuticas dieron resultados negativos, demostrando que no es eficaz iniciar el uso de TRN antes de dejar de fumar.³ A su vez, el uso precesación incrementa los costos al disminuir en gran medida la costo-efectividad de la TRN. Por lo tanto, no se recomienda su uso desde antes de dejar de fumar sino desde la fecha de abandono.

Bupropion

Mecanismo de acción: el bupropion es un antidepresivo y, si bien no se conoce con certeza el mecanismo de acción, se postula que inhibiría la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central. De esta manera, aumentaría la concentración de dopamina en el espacio sináptico, siendo este el principal neurotransmisor implicado en la neurobiología de la adicción a la nicotina.

El aumento de dopamina provocaría efectos placenteros similares a los que ocurren cuando se fuma, y también una disminución en la intensidad de los síntomas de abstinencia. Cabe mencionar que el bupropion puede retardar el aumento de peso después de la cesación.

Modo de uso habitual: se debe tomar un comprimido de 150 mg de liberación prolongada por la mañana, preferentemente con el desayuno. Se debe comenzar a tomar 7 a 14 días antes de la fecha de abandono, ya que demora ese plazo en alcanzar el rango terapéutico.

Dosis de 150 mg vs. 300 mg: los pocos estudios que compararon 150 vs. 300 mg al día no encontraron diferencias significativas en la abstinencia de fumar al año del día de abandono, pero sí las encontraron en el retardo del aumento de peso poscesación, ya que los que tomaron 300 mg diarios retrasaron más el aumento de peso.⁴ Por lo tanto, debido a que la dosis de 150 mg reduce la posibilidad de efectos colaterales y el costo, recomiendo utilizarla siempre que sea posible. Sin embargo, como no hay suficiente evidencia de la comparación entre 150 y 300 mg para subgrupos de pacientes, es decir, aquellos con características especiales como depresión activa, mayor dependencia de la nicotina, etcétera, recomiendo:

Indicar la dosis de 300 mg por día para pacientes con 1 o más de los siguientes criterios: dependencia severa de la nicotina (véase más adelante la definición, en el apartado "Terapia combinada"), depresión activa, intención de retrasar el aumento de peso poscesación (antecedentes de recaída por aumento de peso, obesidad, etc.).

En estos casos, el modo de administración es el siguiente:

- Los 3 primeros días se toma 1 comprimido de liberación prolongada de 150 mg por la mañana, preferentemente con el desayuno.
- Desde el cuarto día en adelante, se toma 1 comprimido con el desayuno y 1 comprimido 8 horas después del anterior, es decir, 2 comprimidos por día.

Debe haber al menos 8 horas de diferencia entre ambos comprimidos, para disminuir el riesgo de convulsiones y no debe tomarse el segundo a más de 8 horas del primero, para reducir la posibilidad de insomnio.

Tiempo de tratamiento

La duración total del tratamiento es de 7 a 14 semanas. No requiere disminución gradual de la dosis. En la práctica, se indica por 8 semanas luego del día de abandono, más los días previos recibidos.

Contraindicaciones

Absolutas:

- Epilepsia o convulsiones actuales o previas.
- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en los 14 días previos.
- Anorexia o bulimia actual o previa.
- Insuficiencia hepática severa.
- Abstinencia aguda de alcohol o benzodiacepinas.

Relativas:

- Enfermedad bipolar.
- Abuso de alcohol.
- Embarazo y lactancia. Es un agente de riesgo clase C de la FDA, lo que significa que no puede descartarse el riesgo por falta de evidencia, aunque los beneficios potenciales podrían justificar su uso.
- Situaciones que bajan el umbral convulsivo: accidente cerebrovascular, traumatismo de cráneo con pérdida del conocimiento, algunos medicamentos, etcétera.

La recomendación ante la presencia de contraindicaciones absolutas es no utilizar el bupropion y, ante las relativas, es intentar evitar el uso; pero si no hay ninguna otra opción adecuada y la consideración del riesgo versus beneficio se considera a favor del uso, entonces se puede indicar bajo seguimiento estricto del paciente y utilizando la dosis de 150 mg al día.

Interacciones farmacológicas

El metabolismo del bupropion es hepático, a través de enzimas pertenecientes al gen del citocromo P-450, principalmente la isoforma CYP2B6. A su vez, el bupropion puede inhibir otras enzimas del complejo citocromo P-450, a través de las cuales se eliminan otros medicamentos. Entonces, las interacciones entre el bupropion y otros medicamentos pueden resumirse en 4 tipos principales: 1) las que aumentan los niveles o efectos del bupropion,

2) las que los disminuyen, 3) las que aumentan los niveles de los otros medicamentos sin aumentar los del bupropion y 4) otras.

1) Aumento de los niveles o efectos del bupropion: los inhibidores potentes de la isoforma CYP2B6, como el miconazol y la thiotepa, aumentan los niveles de bupropion.⁵ En estos casos se recomienda no usar bupropion a menos que se suspenda el otro medicamento. Los inhibidores moderados de la isoforma CYP2B6, como el clopidogrel, ticlopidina, valproato, desipramina, doxorubicina, paroxetina y sertralina, pueden aumentar los niveles del bupropion.⁵ En estos casos se recomienda usar el bupropion con precaución, en la dosis de 150 mg diarios y, si es posible, bajar la dosis del otro medicamento o suspenderlo transitoriamente.

Por otro lado, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) podrían aumentar los efectos neurotóxicos del bupropion, por lo que no debe utilizarse antes de los 14 días de suspendidos los MAO.

2) Disminución de los niveles de bupropion: los inductores de la isoforma CYP2B6, como carbamacepina, nevirapina, ritonavir, fenobarbital, fenitoína, primidona y rifampicina, aumentan la eliminación hepática del bupropion por lo que disminuyen su efecto. En estos casos, se recomienda tratar de evitar el uso del bupropion si no puede suspenderse el otro medicamento, y no se recomienda aumentar la dosis de bupropion ya que aumentaría el riesgo de intoxicación.

3) Aumento de los niveles o efectos de los otros medicamentos sin aumentar los del bupropion: el bupropion inhibe el metabolismo de ciertas drogas y por lo tanto puede aumentar el efecto de estas como es el caso de la atomoxetina,⁶ el nevilobol,⁷ la tetrabenazina, los antidepresivos tricíclicos y la tioridazina. No se debe usar el bupropion en el caso del uso de tioridazina (pueden aumentar sus niveles a rangos tóxicos), y en el resto de los casos, usar el bupropion con precaución, en la dosis de 150 mg diarios y, si es posible, bajar la dosis del otro medicamento o suspenderlo transitoriamente.

El bupropion, al inhibir la recaptación de dopamina y aumentarla en el espacio sináptico, puede potenciar la acción dopaminérgica si se usa en conjunto con L-Dopa, amantadina o con inhibidores de la MAO-B como selegilina o linezolid. Se recomienda en estos casos evitar el uso de bupropion o usarlo con precaución y en la dosis de 150 mg diarios.

4) Otras interacciones: el bupropion puede disminuir el umbral convulsivo, al igual que otros medicamentos como la teofilina, los corticoides sistémicos, los hipogluc-

miantes, etcétera. En estos casos se recomienda no utilizar el bupropion, o usarlo con precaución, en la dosis de 150 mg diarios y, si es posible, bajar la dosis del otro medicamento. El bupropion interfiere en la transformación del tamoxifeno en metabolitos activos, disminuyendo sus efectos terapéuticos.⁸ No deben usarse en forma simultánea.

Precauciones

Al igual que con respecto al uso de cualquier psicofármaco, se debe recomendar al paciente no manejar vehículos o maquinaria peligrosa durante 14 días, hasta verificar el efecto de la medicación sobre la atención y los reflejos. No se debe consumir alcohol, pero tampoco se debe suspender abruptamente el consumo previo si era alto, ya que la abstinencia alcohólica puede bajar el umbral convulsivo.

Los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de conductas suicidas en los pacientes de 18 a 24 años, especialmente si tienen antecedentes psiquiátricos. Se recomienda utilizar el bupropion con precaución en este grupo.⁹

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Insomnio (30-40%): si se prescribieron dos comprimidos de bupropion verificar que la segunda toma sea a las 8 horas de la primera, y no mucho más tarde por la noche. Intentar siempre en primera instancia medidas no farmacológicas para el insomnio. Si el insomnio continúa siendo intenso y persistente, disminuir las dosis a 1 comprimido diario y, eventualmente, suspender el tratamiento.

Sequedad bucal (10-20%): realizar abundante hidratación, usar caramelos ácidos, tratar de evitar otros fármacos que den sequedad bucal (antiespasmódicos, etc.). Disminuir la dosis a 1 comprimido si se estuvieran consumiendo dos comprimidos diarios.

Erupciones cutáneas (1-5%): suelen aparecer a partir de la segunda semana de uso. Son del tipo urticaria. En estos casos, y si la reacción es leve, puede intentarse un tratamiento con antialérgicos durante 24-72 horas ya que la causa de la erupción puede no ser el bupropion. Si persiste, debe suspenderse el uso de bupropion ya que habitualmente no mejora con la disminución de la dosis y existe la posibilidad de reacciones adversas cutáneas graves. En estos casos puede continuarse el tratamiento con terapia de reemplazo de nicotina.

Otros efectos adversos: también se presentan con relativa frecuencia mareos, vértigo, cefaleas, trastornos de la acomodación visual, palpitaciones, sensación de agitación motriz o "aceleración", etcétera. Estos síntomas pueden manejarse a veces con medidas no farmacológicas o con disminución de la dosis a 1 comprimido diario en el caso de que se estén tomando dos comprimidos; si los efectos persisten, debe suspenderse el fármaco.

Vareniclina

Mecanismo de acción

Es un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, por lo que se postula que tiene efectos agonistas y antagonistas (competitivos).

Por el efecto agonista, produce disminución del síndrome de abstinencia; por el efecto antagonista, produce un bloqueo parcial de los receptores y disminuye así el efecto de recompensa o alivio que da el fumar cuando se está en abstinencia.

Modo habitual de uso: se inicia 7 días antes de la fecha de abandono.

Dosis:

- 1 comprimido de 0.5 mg con el desayuno los días 1 a 3.
- 1 comprimido de 0.5 mg con desayuno y cena los días 4 a 7.
- Desde el día 8 (fecha de abandono): 1 comprimido de 1 mg con desayuno y cena.

Se inicia paulatinamente porque esto disminuye la incidencia de náuseas y vómitos.

El 30% de los pacientes sufre náuseas, habitualmente leves o moderadas, y suelen ser transitorias. Los otros efectos adversos frecuentes son los sueños anormales (13%) y la constipación (9%).¹⁰

Si se presentan estos efectos adversos, puede bajarse la dosis a 0.5 mg con desayuno y cena, ya que la eficacia al año de esta dosis es levemente menor que la de 2 mg al día, pero pueden mejorar los efectos adversos.¹⁰

Tiempo de tratamiento

Doce semanas desde la fecha de abandono.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia: no estudiado en embarazo y lactancia. Es agente de riesgo clase C de la FDA.

Interacciones farmacológicas

No se conocen interacciones significativas.

Precauciones

Debido a informes sobre accidentes de tránsito en pacientes medicados con vareniclina,¹¹ se debe recomendar al paciente no manejar vehículos o maquinaria peligrosa durante 14 días, hasta verificar el efecto de la medicación sobre la atención y los reflejos, y no se recomienda su uso en pilotos de aviones y choferes profesionales. Por otro lado, también han ocurrido efectos neuropsiquiátricos serios en pacientes tratados con vareniclina.¹² No se recomienda su uso en pacientes bipolares, esquizofrénicos o con otra patología psiquiátrica severa como depresión activa, ya que no se ha estudiado suficientemente el uso en estos pacientes.

Por su eliminación renal, debe usarse con precaución en

insuficientes renales e ir disminuyendo progresivamente la dosis si el *clearance* de creatinina es menor de 50 mL/minuto.

Recomendaciones para el manejo de los problemas más frecuentes

Náuseas: tomar el comprimido con las comidas. Se puede usar metoclopramida y/o bajar la dosis a 1 mg al día si es necesario. Recordar que habitualmente las náuseas disminuyen con el tiempo.

Advertencia de la FDA acerca del uso de bupropion y vareniclina

En 2009, la FDA determinó la modificación del prospecto de vareniclina para que incluya la advertencia de que los pacientes deben suspender el medicamento y consultar en forma urgente si se presentan alteraciones del estado de ánimo o de la conducta, entre ellos ideación o conductas suicidas.

Esta advertencia se basó en un estudio de la FDA sobre informes de ideas suicidas y suicidios en pacientes medicados con vareniclina en los Estados Unidos.¹³

El estudio también incluyó al bupropion, que ya contenía la advertencia sobre suicidios por ser un antidepresivo. Hubo 37 casos de suicidio en 17 meses de uso de vareniclina y 29 en 10 años de uso de bupropion.¹⁴

Ambas drogas, vareniclina y bupropion, son claramente eficaces como ayuda para dejar de fumar en pacientes motivados que participan de un tratamiento intensivo, pero deben ser utilizadas con precaución y con un adecuado seguimiento del paciente.

TERAPIA COMBINADA

Si el paciente tiene una dependencia severa de la nicotina, evidenciada por tener un puntaje del test de Fagerström de 7 o más puntos, o si no llega a ese puntaje, pero fuma dentro de los 30 minutos de despertarse y además fuma más de 20 cigarrillos por día, debe considerarse indicar terapia combinada.

Las recaídas reiteradas luego del uso apropiado de monoterapias también pueden tomarse en cuenta como criterio para indicar terapias combinadas.

Si no se cumplen estos criterios, se desaconseja la combinación, ya que se incrementan el costo y la posibilidad de efectos adversos, lo que modifica la ecuación costo-efectividad. Las combinaciones posibles son el parche de nicotina con chicles, comprimidos o aerosol nasal de nicotina usados como rescate, o bien el parche con bupropion.^{1,p.118-20}

SELECCIÓN DE LA FARMACOTERAPIA

Al momento de seleccionar la medicación o combinación de medicamentos para un determinado paciente, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores:

- **Eficacia de las distintas opciones:** son escasos los ensayos clínicos publicados hasta la actualidad sobre comparaciones directas entre bupropion, TRN y vareniclina. La evidencia muestra que la eficacia de las tres opciones es similar al año de seguimiento, por lo que debe seleccionarse el tratamiento basándose en otros factores.
- **Contraindicaciones:** se excluye una droga si el paciente tiene contraindicado usarla. La TRN es la que menos contraindicaciones significativas presenta.
- **Intentos previos:** es muy importante la experiencia buena o mala que el paciente haya tenido en tratamientos previos.
Es frecuente que los pacientes digan que un tratamiento fue ineficaz cuando en realidad usaron inapropiadamente la medicación. Explicando al paciente esta situación, se puede evitar tener que perder una opción terapéutica.
- **Costos:** esto varía para cada país. Se debe calcular el costo completo en dosis estándar, o el costo real para los pacientes si tienen cobertura total o parcial del medicamento. Se debe tomar en cuenta, que cuanto menor es el costo de un tratamiento para dejar de fumar, mayor es la posibilidad de que el paciente lo cumpla.
- **Dependencia de la nicotina:** véase arriba en “Terapia combinada”.
- **Comorbilidades psiquiátricas:** si el paciente tiene depresión activa, es preferible elegir el bupropion si no está contraindicado y si no está recibiendo otro antidepresivo. Si el paciente tiene antecedentes psiquiátricos de importancia, es preferible evitar la vareniclina por los informes de alteraciones psiquiátricas a causa de su uso y la poca experiencia en este tipo de pacientes.
- **Interacciones medicamentosas:** la TRN y la vareniclina son las opciones que menos interacciones significativas tienen con otros medicamentos, por lo que se preferirá su uso ante estas situaciones.

SITUACIONES ESPECIALES

Pacientes que fuman ocasionalmente o fuman menos de 10 cigarrillos por día

Este grupo está expuesto también a los daños por el tabaquismo y se le debe ofrecer intervenciones no farmacológicas para dejar de fumar.

No hay evidencia que avale el uso de farmacoterapia en este grupo. De utilizarse, se recomiendan los chicles o comprimidos de 2 mg de nicotina a demanda o el parche en una dosis inicial de 14 mg diarios.^{1,p.162-3}

Pacientes que se presentan a la visita habiendo dejado de fumar

Para los pacientes que se presentan a la primera visita habiendo ya dejado de fumar, se debe considerar indicar farmacoterapia solo dentro de los 2 meses desde el

abandono del tabaco, ya que luego de ese período la necesidad de farmacoterapia es poco probable por haberse superado en la mayoría de los casos el síndrome de abstinencia de nicotina.

En caso de necesitarse farmacoterapia, se debe indicar la TRN, ya que el inicio de acción es inmediato.

GRUPOS ESPECIALES

Embarazo y Lactancia

Debido a que hay evidencia contundente de los múltiples daños que puede provocar el cigarrillo en el embarazo y de la eficacia de las estrategias psicosociales para dejar de fumar,¹⁵ se debe considerar a la farmacoterapia como un último recurso, y ofrecerla solamente en un contexto adecuado, evaluando fuertemente riesgo versus beneficio.¹⁶ En cuanto al bupropion y la vareniclina, son drogas de riesgo tipo C de la FDA, y no hay prácticamente evidencia publicada sobre su uso; por lo tanto, no deberían recomendarse.^{1,p.170-1}

La escasa evidencia publicada sobre farmacoterapia en el embarazo se relaciona con el uso de TRN. Debido a resultados a favor y en contra en cuanto a la seguridad y eficacia, no se puede dar hoy una clara recomendación sobre la TRN durante el embarazo. La nicotina es una droga de riesgo tipo D, lo que significa que hay evidencia de que es riesgosa para el feto, aunque los beneficios potenciales podrían superar los riesgos. Sin embargo, si la decisión del profesional es medicar, debería optarse por la nicotina, porque la mayor evidencia disponible hasta el momento fue realizada con TRN.¹⁷ La experiencia comunicada indica que es menos riesgoso usar los parches de nicotina de 14 mg, solamente durante 16 horas al día y a partir del segundo trimestre de embarazo.

Menores de 18 años

Si bien la TRN es segura en adolescentes, la poca evidencia publicada acerca del tema muestra que la farmacoterapia para dejar de fumar no es eficaz en este grupo, por lo que no se puede recomendar actualmente.^{1,p.161} Las intervenciones psicosociales para dejar de fumar sí son eficaces en este grupo.¹⁸

Pacientes con enfermedad cardiovascular

La TRN es segura en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica y no aumenta el riesgo de eventos cardíacos agudos aunque el paciente fume durante su uso.¹⁹ Es útil recordar que los niveles de nicotina alcanzados durante el uso de la TRN rara vez alcanzan o superan los obtenidos al fumar, y que el cigarrillo también contiene monóxido de carbono y otros cardiotoxicos. En pacientes con eventos cardiovasculares agudos (angina inestable e infarto agudo de miocardio en las últimas 2 semanas) pueden utilizarse con precaución.^{1,p.52} Es decir, se recomienda un seguimiento cercano de los pacientes, especialmente cuando son externados luego del evento, regresan a un ámbito menos protegido y aumentan sus posibilidades de recaer en la adicción al tabaco.

La evidencia disponible indica que el uso de la TRN en pacientes con eventos agudos no se asocia a un aumento del riesgo de nuevos eventos^{20,21} y sí aumenta las posibilidades de que los pacientes dejen de fumar y aumenten su sobrevida.²²

El bupropion no está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica ni aguda²³ y la vareniclina es segura en pacientes cardiovasculares crónicos,²⁴ pero se desconoce su seguridad en agudos.

Pacientes con enfermedad psiquiátrica incluido el uso de drogas

A estos pacientes se les debe ofrecer farmacoterapia, ya que ha demostrado ser eficaz. Hay evidencia de la utilidad del bupropion y la TRN en pacientes con antecedentes de depresión y en pacientes con esquizofrenia.^{1,p.146,153-4} Se deben tomar en cuenta las contraindicaciones, interacciones farmacológicas y precauciones de cada medicación.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la doctora Nora Karina Bakalar por la lectura del manuscrito original y sus valiosos comentarios y aportes que me han permitido mejorarlo.

REFERENCIAS

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update [Internet]. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008 May. 257 p [citado: 18/06/2010]. (Clinical Practice Guideline). Disponible en: www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf
2. Chapman S, MacKenzie R. The global research neglect of unassisted smoking cessation: causes and consequences. *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000216.
3. Etter JF, Huguélet P, Perneger TV, et al. Nicotine gum treatment before smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(11):1028-34.
4. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1997;337(17):1195-202.
5. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(5):443-69.
6. Paulzen M, Clement HW, Gründer G. Enhancement of atomoxetine serum levels by co-administration of paroxetine. *Int J*

- Neuropsychopharmacol. 2008; 11(2):289-91.
7. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, et al. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63(5):575-82.
8. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101(1):113-21.
9. Medwatch. FDA safety information and adverse event reporting program. Wellbutrin (bupropion hydrochloride) tablets and sustained-release tablets [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2009 [citado: 23/03/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm176817.htm>
10. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. 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;296(1):56-63. Errata en: *JAMA.* 2006; 296(11):1355.
11. Moore TJ. Strong safety signal seen for new varenicline risks [Internet]. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices; 2008 May [citado: 23/03/2010]. Disponible en: www.ismp.org/quarterwatch/chantixReport.asp.
12. Medwatch. FDA safety information and adverse event reporting program. Chantix (varenicline) 0.5 mg and 1 mg tablets [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2009 [citado: 23/03/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm175783.htm>
13. The smoking cessation aids varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban and generics): suicidal ideation and behavior. *FDA Drug Safety Newsletter* [Internet]. 2009;2(1):1-4 [citado: 23/03/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm107318.pdf>.
14. Kuehn BM. Studies linking smoking-cessation drug with suicide risk spark concerns. *JAMA.* 2009;301(10):1007-8.
15. U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(8):551-5.
16. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci.* 2010;116(2):364-74.
17. Coleman T, Britton J, Thornton J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ.* 2004;328(7446):965-6.
18. Grimshaw GM, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4): CD 003289.
19. McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction.* 2001;96(11):1547-51.
20. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, et al. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):976-8.
21. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control.* 2005;14(6):416-21.
22. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest.* 2007;131(2):446-52.
23. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med.* 2006;119(12):1080-7.
24. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation.* 2010;121(2):221-9.