



ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL TABAQUISME

Josep Maria Ramon Torrell
Cristina Masuet Aumatell

Unitat de Tractament del Tabaquisme
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Resum

Les intervencions per fer front al tabaquisme s'han mostrat rendibles mèdicament i presenten una combinació de consell i tractament farmacològic que es considera el mètode de referència per al tractament del fumador, considerat com un addicte crònic a la nicotina. Disposem de dos grans grups de fàrmacs de primera línia que podem utilitzar en el tractament del tabaquisme: la teràpia substitutiva amb nicotina i els tractaments no nicotínics, entre els quals hi ha el bupropió i la vareniclina. Segons els resultats científics, tots han mostrat una eficàcia superior al placebo en el tractament del fumador i una seguretat acceptable pel que fa al seu ús. Aquestes proves són extensibles a la combinació de diferents fàrmacs en el tractament del fumador amb un perfil d'addicció elevada, per al qual, com a mínim, es dupliquen les taxes d'èxit a llarg termini. Les medicacions de segona línia (nortriptilina i clonidina) han de tenir un ús excepcional, atesa la gran varietat de fàrmacs de primera línia al nostre abast. En un futur, no serà excepcional la medicina personalitzada en el tractament del tabaquisme en la qual, sobre la base de determinats perfils genètics, podem escollir la millor teràpia per a un fumador concret.

Paraules clau: Teràpia substitutiva amb nicotina- Tractaments no nicotínics- Tractament del tabaquisme

Introducció

El tabaquisme és la primera causa evitable de morbi-mortalitat a Catalunya, i és la causa d'un 30% de malalties cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, accident vascular cerebral agut, malaltia vascular peri-

fèrica), del 80% de malalties pulmonars obstructives cròniques (MPOC) i d'entre el 30 i el 80% de càncers de diferent localització (càncer de pulmó, càncer de llavi, boca i faringe, càncer de laringe, esòfag, pàncrees, bufeta urinària, ronyó o cèrvix), amb uns percentatges més baixos en el sexe femení.¹

La inhalació del fum del tabac, a causa de la presència de radó, níquel, arsènic, asbest i cadmi, entre d'altres carcinògens, i del seu efecte físic sobre el miocardi i l'arbre vascular i respiratori, converteix el tractament del tabaquisme en una prioritat per a la salut pública.

Quan els fumadors són dependents del tabac, la deshabitació és complexa, i l'abstinència continuada a llarg termini, un repte. La majoria de fumadors faran diversos intents, sovint sense cap mena de suport, professional o terapèutic, que duplicaria o triplicaria les probabilitats d'èxit a llarg termini² i reduiria la mortalitat prematura fins a 10 anys.³

Les estratègies d'intervenció per fer front al tabac amb eficàcia demostrada inclouen el consell associat a tractament farmacològic. Per tant, ens trobem davant d'estratègies multimodals que actuaran sobre aspectes cognitius, conductuals i fisiopatològics i reduiran la simptomatologia psicomotora i fisiològica de l'abstinència i el desig de fumar.

Des de la revisió del BIT feta el 2007,⁴ les recomanacions terapèutiques per fer front al tabaquisme s'han vist lleugerament modificades, ja que ha aparegut informació nova i addicional sobre l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat de determinats fàrmacs i alguns d'ells (vareniclina), s'han incorporat com a fàrmacs de primera línia amb un alt grau de suport en les proves científiques.

Tractament farmacològic del tabaquisme

Els darrers anys hem assistit a un increment important de les evidències sobre l'efectivitat dels diferents tractaments en l'ajuda del fumador que vol

Taula 1. Classificació dels fàrmacs utilitzats en el tractament del tabaquisme

	Medicacions de 1a línia	Medicacions de 2a línia
Nicotínics	D'alliberació aguda: <ul style="list-style-type: none"> • xiclet de nicotina • comprimit de nicotina • esprai nasal* • inhalador* • comprimits sublinguals* D'alliberació perllongada: <ul style="list-style-type: none"> • pegat de nicotina 	
No nicotínics	Antidepressius: <ul style="list-style-type: none"> • bupropió Vareniclina	<ul style="list-style-type: none"> • nortriptilina Clonidina

* No comercialitzats a Espanya.

deixar de fumar, i la combinació de consell/assessorament i tractament farmacològic es presenta com el tractament de referència en el maneig del tabaquisme. En l'actualització de la *Guia del Tractament del Tabaquisme* del Servei de Salut Pública dels Estats Units,² els autors comparen els resultats dels fumadors que van rebre consell i medicació amb els dels que van rebre només consell, i observen un increment del 70% en les taxes d'abstinència [OR: 1,7 (1,3-2,1)].

Les diferents medicacions utilitzades en el tractament del tabaquisme les podem classificar (vegeu la taula 1) segons si són fàrmacs de primera o segona en línia i en tractaments nicotínics i no nicotínics.

El tractaments de primera línia són els d'elecció, han estat aprovats específicament per a la seva utilització en el tractament del tabaquisme, i presenten una eficàcia i seguretat provades. Per contra, els de segona línia, tot i que han mostrat ser eficaços, s'han d'utilitzar de forma excepcional i sempre que no es pugui utilitzar algun dels anteriors.

Entre els fàrmacs nicotínics de primera elecció tenim el tractament substitutiu amb nicotina (TSN) i entre els no nicotínics, el bupropió i la vareniclina. Pel que fa als de segona línia tenim la nortriptilina i la clonidina.

1. Teràpia substitutiva amb nicotina

El tractament substitutiu amb nicotina es basa en l'administració de nicotina per una via segura i diferent de la de la cigarreta, en la quantitat suficient per controlar o evitar les manifestacions clíniques associades a la síndrome d'abstinència nicotínica. El seu ús, a més de reduir els efectes de l'abstinència nicotínica, disminuiria també els efectes que incideixen en possibles recaigudes, com l'augment de pes, els canvis d'estat d'ànim i el maneig de determinades situacions emocionals. Aquest tractament produeix un efecte dissociatiu en separar l'administració de nicotina de l'ús del tabac.

El seu principal mecanisme d'acció és l'estimulació dels receptors nicotínics de l'àrea cerebral ventral, amb la secreció secundària de dopamina en el nucli accumbens que comporta aquesta estimulació.

Actualment estan aprovats i comercialitzats cinc ti-

pus diferents de dispositius. Els d'alliberació aguda, entre els quals tenim els xiclets, els comprimits per llepar, l'esprai nasal i l'inhalador (aquests dos últims no estan comercialitzats al nostre país), i els d'alliberació continuada, entre els quals tenim els sistemes d'administració transdèrmics.

El nombre d'assajos comparatius efectuats per valorar l'eficàcia del TSN és força gran, amb més de 40.000 fumadors avaluats. En aquests assajos, les taxes d'èxit als 6 o més mesos en comparació amb el grup amb placebo van ser significativament superiors entre els que van rebre qualsevol d'aquests productes [OR: 1,7 (1,6-1,8)].⁵ Els diferents productes poden combinar-se de manera segura i la seva utilització combinada s'associa a unes taxes d'èxit més grans si es compara amb les de l'ús d'un sol producte [OR: 1,9 (1,3-2,7)].²

1.1. Xiclet de nicotina

Es tracta d'un sistema d'alliberació de nicotina format per un complex resinós de nicotina i polacrillex tamponat amb bicarbonat sòdic. La seva biodisponibilitat és del 50%, mentre que la resta de nicotina és deglutida; aquest percentatge, però, pot variar amb relació a la forma de masticació. Actualment disposem de presentacions de 2 i de 4 mg per peça i la seva concentració màxima s'assoleix als 30 minuts de la seva utilització.

Amb la masticació la nicotina s'absorbeix a través de la mucosa oral i estimula, com hem dit abans, els receptors nicotínics cerebrals que controlen la simptomatologia d'abstinència nicotínica. Els metanàlisis realitzats^{2,5} n'han demostrat l'eficàcia respecte al placebo (vegeu la taula 2), ja que les probabilitats d'èxit als 6 o més mesos augmenten entre un 40% i un 50%. Sembla que la seva eficàcia és independent de la durada del tractament i del grau de suport rebut per part del fumador.²

Les indicacions poden ser diverses. La podem utilitzar com a monoteràpia de forma pautaada i reglada al llarg del dia, per tal d'assolir valors constants de nicotinèmia; en aquest cas es dosifica en relació amb la quantitat consumida, amb una durada d'entre 8 i 12 setmanes i amb una reducció progressiva de la dosi a partir de les 4 o 8 setmanes. També podem utilitzar el xiclet de nicotina de manera combinada amb altres productes, per controlar situacions intenses de desig

Taula 2. Eficàcia dels diferents tractaments farmacològics

	<i>Guia Americana</i> ¹		Revisions Cochrane	
	OR* respecte al placebo	I. C. al 95%**	OR respecte al placebo	I. C. al 95%
Vareniclina 2 mg	3,1	2,5-3,8	2,4	2,1-2,73
Esprai nasal de nicotina	2,3	1,7-3,0	2,0	1,5-3,72
Vareniclina 1 mg	2,1	1,5-3,0	2,1	1,6-2,83
Inhalador de nicotina	2,1	1,5-2,9	1,9	1,4-2,72
Bupropió SR	2,0	1,8-2,2	1,9	1,7-2,24
Comprimits sublinguals	-	-	2,0	1,6-2,42
Pegat de nicotina (6-14 setmanes)	1,9	1,7-2,2	1,7	1,5-1,82
Xiclet de nicotina (2 mg)	1,5	1,2-1,7	1,4	1,3-1,52

* OR: oportunitat relativa (odds ratio)

** I. C.: interval de confiança

1. Ref. 2

2. Ref. 5

3. Ref. 13

4. Ref. 12

de fumar, a demanda de les necessitats del fumador. Hi ha proves suficients per recomanar les peces de 4 mg en fumadors amb una gran dependència respecte als de 2 mg [OR: 2,2 (1,8-3,2)].⁵

Un dels grans inconvenients de la utilització del xiclet com a monoteràpia és la seva infradosificació, de manera que no s'assoleix l'objectiu de la TSN, que és controlar l'abstinència nicotínica. A un fumador de menys de 25 cigarretes/dia se li ha de pautar, com a mínim, una peça de 2 mg cada 1 o 2 hores, més una peça addicional en situacions de desig fort de fumar. En el cas de fumadors de 25 o més cigarretes, la pauta serà idèntica però utilitzant els xiclets de 4 mg.

El marge de seguretat dels xiclets de nicotina és molt ampli i els efectes adversos més freqüents són dolor mandibular, aftes bucal i dispèpsia. Les úniques contraindicacions són en pacients amb pròtesis dentals i patologia de l'articulació temporomandibular.

Per acabar, és important un ús correcte del xiclet: cada peça s'ha de mastegar de manera suau i lenta fins a obtenir un sabor fort, apartar-la entre la galta i la geniva fins que el sabor desaparegui i repetir-ho durant uns 30 minuts. També hem de recordar al fumador que el consum de determinades begudes (cafè, cervesa, begudes carbonatades) pot disminuir l'absorció de nicotina i que no s'han d'utilitzar de forma concomitant ni dins dels 15 minuts després del seu consum.

1.2. Pegat de nicotina

El pegat de nicotina és un producte d'alliberació perllongada o continuada de nicotina que està constituït per una capa adhesiva i una membrana que permet la difusió de la nicotina dipositada en la matriu del pegat, a partir de la qual el fumador obté quantitats de nicotina variables i constants, segons la grandària del pegat. Actualment disposem de dues formes d'alliberació: de 16 i de 24 hores. En el primer cas, i partir de les 2 hores de la seva aplicació, s'obté una concentració constant de nicotina a la sang al llarg de 16 hores i, en el segon cas, al llarg de 24 hores.

En ambdós casos, la quantitat de nicotina administrada és de 0,9 mg/h i la biodisponibilitat de la nicotina absorbida és del 100%. La quantitat de nicotina alliberada pels pegats de 24 hores és de 21, 14 i 7 mg respectivament, en funció de la grandària (30, 20 i 10 cm²). Pel que fa als de 16 hores, les quantitats alliberades són de 15 i 10 mg (30 i 20 cm²), mentre que actualment no es comercialitzen els pegats de 10 cm².

L'elecció entre els pegats de 16 o de 24 hores s'ha de basar en les preferències del pacient i en l'existència prèvia d'alteracions del son. Pel que fa a la seva eficàcia, no s'han observat diferències entre els dos tipus d'alliberament.^{2,5}

La utilització de pegats de nicotina gairebé duplica les probabilitats d'èxit a llarg termini en comparació amb el placebo (vegeu la taula 2) [OR: 1,9 (1,7-2,2)]² tot i que les taxes d'abstinència poden variar segons si s'utilitzen com a productes de venda sense recepta (un 9%) o bé dins d'intervencions més reglades amb suport professional.⁵

Els pegats s'han d'aplicar en zones sense pèl, escollint de forma rotatòria diferents zones d'aplicació i sense ferides ni èczemes. No hi ha diferències d'absorció en funció de les zones d'aplicació, sempre que es respectin les recomanacions anteriors. La durada recomanada del tractament és de 8 setmanes, ja que durades superiors no mostren una eficàcia més gran,⁵ i tampoc no hi ha evidència del fet que la reducció progressiva de la dosi sigui millor que suprimir-la sobtadament.^{5,6} Estudis i metanàlisis recents també assenyalen que el pretractament amb pegats al llarg dels 15 dies previs a deixar de fumar del tot presenta un increment de l'eficàcia [OR: 2,0 (1,5-2,6)] respecte al grup que no el va rebre.⁷⁻⁹

La pauta estàndard s'inicia amb una dosi de 15 mg/16 h, o el seu equivalent de 21 mg/24 h, durant 4 setmanes, es continua amb 10 mg/16 h durant 4 setmanes més i es retira. O bé, si utilitzem els pegats de 24 ho-

res, cal continuar 2 setmanes amb 14 mg/24 h i es finalitza amb 2 setmanes de 7 mg/24 h. De tota manera, aquestes dosis no serien efectives en fumadors de 30 o més cigarretes al dia, ja que la dosi administrada pel pegat, en aquests casos, no arriba ni al 60% de les concentracions habituals assolides mitjançant les cigarretes.¹⁰ En aquests fumadors, sembla raonable, segons alguns autors,¹¹ ajustar la quantitat de nicotina rebuda segons el consum, tot i que la *Guia Americana*² no observa cap benefici addicional [OR: 1,1 (1,0-1,3)]. Aquestes dosis superiors a les estàndard han mostrat una bona tolerància i seguretat.¹⁰

Una forma proposada per calcular la dosi inicial de nicotina és administrar aproximadament 1 mg de nicotina per cada cigarreta.¹¹ Així, en els fumadors que fumen de menys de 10 cigarretes/dia caldria utilitzar el pegat de 10 mg/16 h (o bé 7 mg/24 h). Els fumadors que fumen entre 10 i 30 cigarretes/dia podrien rebre la dosi estàndard de 15 mg/16 h (o bé 21 mg/24 h) i, finalment, quan el consum sobrepassa les 30 cigarretes/dia, es calcula segons la dosi proposada d'1 mg per cigarreta fumada utilitzant més d'un pegat o bé combinant el pegat i productes d'alliberació aguda (xiclets o comprimits). No obstant això, no hi ha un consens generalitzat pel que fa a l'ús de dosis superiors a les estàndard.

Els efectes adversos observats amb més freqüència són l'eritema i la picor en el lloc d'aplicació del pegat, efectes que poden ser minimitzats si hi ha una rotació adequada del lloc d'aplicació. Altres efectes secundaris freqüents són les alteracions del son i les cefalees. El pegat està contraindicat en el cas de malalties dermatològiques generalitzades i s'ha d'utilitzar amb precaució en el cas d'úlceres actives i d'episodi cardiovascular de menys de 30 dies d'evolució.

1.3. Comprimits

Els comprimits per llepar són un sistema d'alliberació aguda de nicotina que es comercialitzen en presentacions d'1 i 2 mg, bioequivalents als xiclets de 2 i 4 mg. El seu mecanisme d'absorció i d'acció són similars als descrits en l'apartat dels xiclets. La seva pauta de dosificació i les seves indicacions (monoteràpia o teràpia combinada) és idèntica a l'exposada per als xiclets. Els comprimits s'han de llepar i no pas mastegar fins a obtenir el gust fort que indica l'alliberació de nicotina i, a partir d'aquest moment, mantenir-los entre la galta i la geniva fins que desaparegui el gust fort; aquest procés es repeteix durant uns 15-20 minuts. És recomanable la utilització dels comprimits de 2 mg en els fumadors amb un grau més alt d'addicció.

Els avantatges respecte al xiclet són la possibilitat d'ús en presència de pròtesis dentals i en el cas d'alteracions de l'articulació temporomandibular.

2. Tractaments no nicotínic

2.1. Bupropió

El bupropió, un antidepressiu monocíclic, va ser el primer fàrmac no nicotínic aprovat per al tractament del tabaquisme. Es va comercialitzar als Estats Units l'any 1997 per al seu ús com a ajuda per deixar de fumar i va ser aprovat per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris l'any 2000.

Malgrat que les diverses accions que realitza el bupropió en l'àmbit dels neurotransmissors en el sistema nerviós central són ben conegudes, no es coneix amb exactitud el seu mecanisme d'acció en la cessació tabàquica. Presenta accions en les vies dopaminèrgiques i noradrenèrgiques, amb la inhibició selectiva de la recaptació de dopamina i adrenalina, i amb l'augment de les concentracions d'aquestes substàncies en la sinapsi neuronal dels nuclis accumbens i ceruli. També mostra cert efecte antagonista sobre els receptors acetilcolinèrgics i, en definitiva, el seu mecanisme d'acció és probablement multifactorial.

La seva formulació d'alliberació retardada (bupropió SR) és bioequivalent a la formulació d'alliberació immediata, de la qual millora alguns aspectes, com ara l'augment del temps de permanència en l'organisme, cosa que permet disminuir la freqüència d'administració a dues vegades al dia en lloc de tres, amb una dosi total diària efectiva de 300 mg/dia. A més, s'ha observat una disminució de guany de pes amb la utilització de bupropió al llarg de la fase de tractament, efecte que no s'observa al cap de l'any en els fumadors que han rebut 7 setmanes de tractament.¹²

Les pautes recomanades s'inicien amb 150 mg/dia durant els primers 6 dies i es continua, a partir del setè dia, amb 300 mg repartits en dues preses de 150 mg al matí i a la nit (sempre amb intervals superiors a les 8 hores entre les dues) per un període de 7 a 12 setmanes.

La seva eficàcia en comparació amb el placebo es presenta a la taula 2, on s'observa un èxit doble a llarg termini [OR: 2,0 (1,8-2,2)].^{2,12} En comparació amb altres medicacions de primera elecció, no s'ha mostrat superior als pegats [OR: 1,0 (0,9-1,2)],² però la vareniclina té un 52% més d'èxits a les 52 setmanes que el bupropió [OR: 1,5 (1,2-1,8)].¹³ Es pot combinar amb la TSN amb tota seguretat i l'associació de bupropió i pegat incrementa l'abstinència en comparació amb els pegats tots sols.²

L'insomni i la sequedat de boca són els efectes adversos més freqüentment associats al bupropió. L'insomni depèn de la dosi i amb una reducció de dosi (150 mg/dia) es controla amb facilitat. Altres efectes són cefalea, ansietat, diarrea i nàusea. S'han observat alguns casos d'hipertensió arterial durant el tractament i, sobretot, en el cas d'associació amb TSN^{12,14} de manera que es recomana el monitoratge de les xifres de tensió arterial al llarg del tractament. Entre els efectes greus hi ha les convulsions, reaccions al·lèrgiques i trastorns neuropsiquiàtrics, com ideacions o conductes suïcides i agressivitat. L'ús del bupropió està contraindicat durant l'embaràs, en fumadors amb antecedents de trastorn bipolar, en qualsevol patologia que modifiqui el llindar convulsiu, en casos d'anorèxia, en casos d'utilització d'inhibidors de la monoaminoxidasa i en el cas de cirrosi hepàtica. En el cas d'insuficiència renal s'ha de reduir la dosi a 150 mg/dia. La seva utilització en pacients cardiovasculars i respiratoris crònics s'ha mostrat segura.

2.2. Vareniclina

El desenvolupament farmacèutic de la vareniclina es basa en el coneixement de l'estructura i la funcionalitat dels receptors nicotínics acetilcolinèrgics i dels efectes que els causava un producte natural obtingut d'una planta, la citosina, que s'ha fet servir històricament en els països de l'est d'Europa per deixar de fumar.

El tartrat de vareniclina va ser desenvolupat el 1997 com un agonista parcial selectiu dels receptors d'acetilcolina nicotínics (RnACh), i fou aprovat per la Direcció Federal de Fàrmacs i Aliments dels Estats Units (FDA) el maig de 2006 i per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el setembre de 2006. Es comercialitza a Espanya per a ús clínic des de gener de 2007.

El seu mecanisme d'acció es basa en els efectes selectius sobre els receptors nicotínics $\alpha 4\beta 2$, amb efectes agonistes i antagonistes i, per tant, és un agonista parcial d'aquests receptors. D'una banda, la vareniclina actua com la nicotina, augmentant el to dopaminèrgic en determinades zones cerebrals i, en conseqüència, fent disminuir les ganes de fumar i millorant els símptomes d'abstinència nicotínica (efecte agonista). D'altra banda, bloqueja els receptors nicotínics i redueix la secreció de dopamina induïda per la nicotina, cosa que fa disminuir secundàriament el reforç positiu (efecte antagonista)¹⁵.

La vareniclina s'absorbeix quasi en la seva totalitat després de l'administració oral amb una gran biodisponibilitat, i assoleix les concentracions plasmàtiques màximes entre les 3 i les 4 hores després de la seva administració amb concentracions constants a partir dels 4 dies de l'administració. És eliminada per l'orina pràcticament sense modificacions (92% de la dosi administrada) amb una semivida d'aproximadament 24 hores. No hi ha cap evidència que indiqui una modificació en la farmacocinètica del fàrmac en els pacients amb afectació renal; de totes maneres, es recomana un ajustament de la dosi (no sobrepassar els 0,5 mg/24 h) en pacients amb afectació renal greu (depuració < 30 ml/min). En pacients geriàtrics i amb malalties hepàtiques no cal ajustar la dosi. No ha mostrat interaccions amb altres fàrmacs.

La pauta habitual recomanada és de 0,5 mg un cop al dia durant 3 dies, seguit de 0,5 mg cada 12 hores 4 dies més i, a partir del dia D (dia triat per deixar de fumar), 1 mg cada 12 hores durant 12 setmanes, que es pot allargar a 12 setmanes addicionals en cas de risc de recaiguda.¹⁶

Les metanàlisis publicades^{2,13} conclouen (taula 2) que l'abstinència és superior en el grup de la vareniclina en comparació amb el grup de bupropió i el grup de placebo [OR: 2,4 (2,1- 2,7)]. Quan s'analitzen els estudis amb vareniclina administrada a dosis d'1 mg/dia, les taxes d'èxit són el doble que les observades en el grup de placebo (taula 2).^{2,13} Tot i que les evidències de l'eficàcia de la vareniclina respecte als pegats de nicotina es basen en estudis oberts,¹⁷ s'ha mostrat lleugerament més efectiva que la TSN a les 52 setmanes, amb una OR d'1,4 (0,9-1,9).

Les nàusees en un 30% dels casos i l'insomni en un 15% han estat els efectes adversos que s'han observat amb més freqüència amb l'ús de la vareniclina, tant en els assajos clínics efectuats com en els pocs estudis que existeixen d'efectivitat i seguretat del fàrmac utilitzat en condicions clíniques reals.¹⁸⁻²⁰ La major part dels efectes secundaris depenen de la dosi i una reducció a 1 mg/dia (en una sola presa o en dues de 0,5 mg) pot reduir o eliminar els símptomes. És important, per minimitzar les nàusees, que els comprimits s'ingereixin durant o al final dels àpats. Altres efectes adversos menys freqüents són somnis viscuts, cefalees, flatulència, dispèpsia i constipació. En els diferents assajos efectuats, entre un 7 i un 14%¹⁸⁻²⁰ dels pacients amb vareniclina van abandonar el tractament a causa dels efectes secundaris. Les taxes d'efectes adversos greus observats en els assajos són baixes i molt similars a les del grup de placebo (6,5% en el grup amb vareniclina i 6% en el grup amb placebo).

Des de la seva aprovació inicial l'any 2006 s'han publicat diversos efectes psiquiàtrics i precaucions que cal tenir en compte,²¹ com canvis de conducta, pensament suïcida, depressió i conducta agressiva, que podrien estar relacionats amb la vareniclina; la relació, però, no és conclouent. De tota manera, la FDA²¹ recomana el monitoratge d'aquest símptomes neuropsiquiàtrics per part dels professionals i suspendre el tractament si apareixen. En una anàlisi postcomercialització recent de 80.660 fumadors, dels quals 10.973 van utilitzar vareniclina, les taxes d'ideacions suïcides, depressió i autolesions van ser similars a les del grup que va rebre TSN.²² Les úniques contraindicacions absolutes són l'ús en embarassades i durant la lactància. Els estudis existents a dia d'avui en pacients cardiovasculars i amb MPOC^{23,24} han mostrat la seva eficàcia i seguretat en aquests pacients.

2.3. Nortriptilina

La nortriptilina és un antidepressiu tricíclic que s'ha mostrat eficaç en el tractament del tabaquisme, tot i que no ha estat aprovat com a indicació per deixar de fumar i es considera un fàrmac de segona elecció. Els seus mecanismes d'acció es basen en els seus efectes d'inhibició de la recaptació de serotonina i noradrenalina, i facilita la deshabitució tabàquica mitjançant el seu mecanisme noradrenèrgic que redueix la simptomatologia de l'abstinència nicotínica. S'ha mostrat eficaç, amb unes probabilitats d'èxit que dupliquen [OR: 1,8 (1,3-2,6)] les obtingudes amb el grup amb placebo.¹²

Les dosis de manteniment recomanades són de 75 mg/dia (es pot arribar als 100 mg/dia); es comença amb 25 mg entre 2 i 4 setmanes abans de deixar de fumar i es va incrementant progressivament la dosi fins als 75 mg que es mantindran durant 12 setmanes. Els efectes adversos són freqüents i els més evidents són sedació, sequedat de boca, visió borrosa i cefalees. Està contraindicat en pacients amb malalties cardiovasculars o amb arítmies recents.

2.4. Clonidina

La clonidina és, com la nortriptilina, una medicació de segona elecció en el tractament del tabaquisme i tampoc no té indicació com a fàrmac per utilitzar en

el tractament del tabaquisme. La clonidina és un agonista dels receptors noradrenèrgics α_2 . S'ha mostrat eficaç, amb un increment del 60% de les taxes d'èxit en comparació amb el placebo [OR: 1,6 (1,2-2,1)].²⁵ Es pot trobar en forma de comprimits i de pegat. El tractament s'inicia entre 5 i 7 dies abans de deixar de fumar i s'administren dosis creixents fins a assolir els 0,3-0,4 mg/dia durant 6-8 setmanes.

Els efectes adversos són molt freqüents (70% dels pacients) i acostumen a ser mareig, sedació i sequedat de boca. La retirada del fàrmac ha de ser progressiva per evitar la hipertensió de rebot.

3. Altres tractaments

Dins de l'apartat del TSN no s'han esmentat els productes no comercialitzats al nostre país, com l'esprai nasal, l'inhalador o els comprimits sublinguals (vegeu la taula 2). Adrecem a qui estigui interessat en aquests productes a la revisió Cochrane,⁵ on es presenta un estudi de la seva eficàcia.

Pel que fa a altres fàrmacs antidepressius diferents a la nortriptilina i al bupropió, no s'han obtingut resultats de la seva eficàcia en la deshabitació tabaquica.¹² Tampoc les revisions fetes sobre l'ús dels ansiolítics (diazepam, buspirona) no han donat resultats de la seva eficàcia.²⁶ Finalment, els resultats dels estudis no són concloents pel que fa a l'ús de l'acupuntura com a ajuda per deixar de fumar.²⁷

Conclusions

Només el 3-6% dels fumadors que intenten deixar de fumar sense ajuda són abstinentes als 12 mesos. La principal guia que recull les intervencions per fer front al tabaquisme² subratlla que el tabaquisme és una malaltia addictiva crònica i que les evidències científiques existents posen de manifest que la combinació de consell professional i la utilització d'un o més fàrmacs de primera línia són intervencions amb eficàcia provada per deixar de fumar.

No hi ha un consens clar sobre quin ha de ser el fàrmac d'elecció davant de l'absència de contraindicacions i alguns autors²⁸ basen les seves recomanacions d'elecció d'un fàrmac per sobre d'altres amb relació al seu grau d'eficàcia, la familiaritat del metge amb el seu ús, les preferències del pacient i, finalment, la presència de patologies que fan més eficaç un fàrmac per sobre de la resta, com és el cas de les patologies duals. Segons les evidències recollides, la combinació de més d'un dels fàrmacs de primera línia, en el cas de fumadors més dependents, millora les taxes d'èxit, i la combinació de medicacions d'alliberació aguda i pegats o bupropió duplicaria les probabilitats d'abstinència en aquests fumadors, mentre que de moment no existeixen proves que indiquin la seguretat i l'eficàcia de la combinació de la vareniclina amb altres medicacions de primera línia.

Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998.
2. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: Department of Health and Human services, 2008.
3. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.
4. Saltó E, Valverde A. Tractament farmacològic del tabaquisme. *Butlletí d'informació terapèutica* 2007; 19: 29-34.
5. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 23(1): CD000146.
6. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur J Resp J* 1999; 13: 238-46.
7. Rose JE, Behm FM, Westman EC et al. Precessation treatment with nicotine skin patch facilitates smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2006; 8: 89-101.
8. Schuurmans MM, Diacon AH, Van Bijl R et al. Effect of pretreatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with nicotine patch: a randomized controlled trial. *Addiction* 2004; 99: 634-40.
9. Shiffman S, Ferguson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a meta-analysis. *Addiction* 2008; 103: 557-63.
10. Dale LC, Hurt R, Offord KP et al. High dose nicotine patch therapy: percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995; 274: 1353-8.
11. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden D. Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 314-26.
12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 24(1): CD000031.
13. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 8(12): CD006103.
14. Johnston JA, Fiedler J, Glover ED, et al. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 23: 744-52.
15. Rollema H, Chambers LK, Coe JW et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985-94.
16. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
17. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from randomized open-label trial. *Thorax* 2008; 63: 717-24.
18. Ebbert JO, Wyatt K, Hays JT, Klee EW, Hurt R. Varenicline for smoking cessation efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4: 355-62.
19. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, 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: 56-63.
20. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
21. US Food and Drug administration. The smoking cessation aids varenicline and bupropion: suicidal ideation and behavior. *FDA Safety Newsletter* 2009; 2(1): 1-4.
22. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805.
23. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 221-9.
24. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2010; 139(3): 591-9. Epub 2010 set. 23.
25. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3: CD000058.
26. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 4: CD002849.
27. White AR, Rampes H, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 25(1): CD000009.
28. P Bader, P McDonald, P Selby. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tobacco Control* 2009; 18: 34-42.

Visiteu el web:
www.cedimcat.info



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un **pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Febrer 2011**

En el proper número: **Retirada del tractament amb benzodiazepines**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Joaquim Esperalba Iglesias. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Amelia Troncoso, Maite Alay, Rafael Albertí, Jordi Camarasa, Xavier Bonafont, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Anna Feliu, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Neus Rams, Berta Sunyer.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**

