

**Dra. Cristina Aguilera**  
**FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA**  
**SERVEI DE FARMACOLOGIA CLÍNICA VALL D'HEBRON**  
**CONSULTA TERAPÈUTICA**  
31-01-2013

**CONSULTOR/A**

Nom                                   Immaculada Ausió i Mireia Gallés  
Institució                           CAP Del Remei (Vic)

**PREGUNTA**

A propòsit d'una dona embarassada de primer trimestre que és fumadora, se sol·licita informació sobre la cigarreta electrònica Arko-cig i el tractament de la deshabitució al tabac durant l'embaràs.

**RESPOSTA**

**A) Cigarreta Arko-cig**

Segons fonts consultades a internet, la cigarreta electrònica Arko-cig consisteix en un dispositiu que emet vapor d'aigua procedent de **l'evaporació de propilenglicol**. Es diu que **NO s'aconsella que l'utilitzin dones embarassades o lactants**, o persones amb problemes cardiovasculars, per manca de dades de seguretat en aquestes poblacions.

El propilenglicol és un dissolvent utilitzat en diversos productes cosmètics, s'utilitza també com a additiu d'alguns menjars i d'alguns medicaments de venda lliure.

En un estudi, el propilenglicol injectat a ous de pollastre va ser teratogen, però pel contrari, en un estudi de característiques similars va mostrar baixa toxicitat. No és teratogen en ratolins, rates ni conills.

El propilenglicol pot causar alteracions de la mitosi en limfòcits humans. Això no obstant, en estudis realitzats en embrions humans crioconservats amb propilenglicol, no es van observar efectes adversos en la supervivència dels embrions.

En nens prematurs s'ha descrit neurotoxicitat (convulsions) per propilenglicol i també hi ha un cas d'intoxicació (coma) en un nen a qui es va administrar una crema antisèptica amb propilenglicol, per cremades.

## **B) Tractaments per a la deshabitució del tabac**

La teràpia per a la deshabitució del tabac es pot dividir en dos grans grups; 1) estratègies no farmacològiques (teràpies cognitives i del comportament), i 2) estratègies farmacològiques.

### **1) Estratègies no farmacològiques**

Les estratègies no farmacològiques fan referència a aquelles intervencions sobre el comportament i la conducta de la dependència tabàquica. Aquestes intervencions també han estat avaluades durant l'embaràs. Hi ha una revisió de l'Organització Cochrane en la qual finalment es van incloure 48 assaigs clínics. Es va demostrar una reducció significativa en l'hàbit tabàquic en els grups en què es va fer intervenció: RR=0,94; IC del 95% de 0,93-0,95. El fet de deixar de fumar va reduir el risc de baix pes (RR=0,81; 0,70-0,94) i de part prematur (RR=0,84; 0,72-0,98) i va incrementar el pes en néixer en 33 g (IC del 95% de 11g-55g). No es van trobar diferències en altres variables (per dades insuficients) com mortalitat o molt baix pes en néixer. Una estratègia d'intervenció (gratificació o recompensa més suport social) avaluada en dos assaigs clínics va ser superior per aconseguir la deshabitució que altres estratègies (RR=0,77; 0,72-0,82).

### **2) Estratègies farmacològiques**

Dins el grup d'estratègies farmacològiques es pot subdividir alhora en: TRN (teràpia de reemplaçament nicotínica) amb pegats, comprimits o xiclets i el subgrup de teràpies no nicotíniques.

#### **a) TRN en dones embarassades**

En un estudi, en 17 dones embarassades entre la 24 i la 36 setmanes de gestació, es va comparar l'efecte dels pegats de nicotina amb el fet de fumar cigarrets. L'ús dels pegats (21 mg) durant 8 hores va produir unes concentracions en sang materna de nicotina i canvis en la resistència de l'artèria cerebral mitjana fetal, similars a quan es fumen cigarretes. Un efecte inesperat va ser una disminució de la reactivitat de la freqüència cardíaca fetal dels fetus de dones tractades amb pegats que en les que van fumar (5 de cada 8 tractats vs 1 de cada 6;  $p=0,12$ ). Els autors recomanen retirar els pegats abans d'anar-se a dormir, ja que hi ha estudis que suggereixen una eficàcia comparable de l'ús dels pegats durant 16 hores que amb 24.

Els mateixos autors van trobar una reducció significativa de les concentracions en sang de nicotina i cotinina en 19 dones que van utilitzar els xiclets de nicotina (2 mg de nicotina per peça) en comparació a les 10 que van continuar fumant. No hi va haver diferències en els paràmetres hemodinàmics fetals (freqüència cardíaca, resistència en l'artèria umbilical).

L'eficàcia dels pegats per deixar de fumar es va avaluar en un assaig clínic comparatiu amb placebo, en 250 dones embarassades fumadores de més de 10 cigarretes al dia després del primer trimestre. El tractament actiu va consistir en pegats de 15 mg, 16 h al dia durant 8 setmanes i després de 10 mg (16 h al dia) durant 3 setmanes. El 26% de les dones van deixar de fumar i el 14% continuaven sense fumar al any del part, sense diferències entre el grup placebo i el dels pegats. No obstant això, el valor mitjà de cotinina en saliva en les dones que van rebre nicotina va ser de 120 ng/ml i de 153 ng/ml en les que van rebre placebo (diferència mitjana de -33; IC del 95% de -72 a 6 ng/ml) i les dones tractades amb nicotina van tenir nens amb més pes (diferència mitjana de pes en néixer de 186 g; 35-336 g).

Alguns autors recomanen utilitzar la TRN només en les dones que fumen més de 10 cigarretes (altres a partir de 20) al dia i quan han fallat les teràpies no farmacològiques.

b) Teràpies no nicotíniques

### **Bupropió**

Es tracta d'un antidepressiu atípic estructuralment similar al dietilpropió així com un supressor de la gana.

Alguns autors recomanen administrar bupropió en dones embarassades fumadores de mig paquet al dia o més i que no aconsegueixen deixar de fumar amb la TRN. Malgrat això cal dir que les dades del seu ús durant l'embaràs són molt escasses.

En un estudi observacional, 22 dones embarassades van rebre bupropió per deixar de fumar. Deu (45%) ho van aconseguir, en comparació a 3 (14%) del grup control ( $p=0,047$ ).

En un registre d'embarassades, amb seguiment des de 1997 fins a 2008, exposades a bupropió en el primer trimestre de l'embaràs, es va observar que, en 806 embarassos, hi va haver 651 parts normals, 96 avortaments espontanis, 33 avortaments induïts, 2 morts fetals i 18 nens nascuts amb defectes congènits (5 inclosos en els avortaments induïts i 1 en mort fetal). La incidència

d'aquests defectes congènits va ser del 3,6%, la qual és similar a la incidència de la població general.

En un estudi de cohorts retrospectiu i un altre de casos i controls amb la base de dades del laboratori fabricant, tampoc no es va observar un augment significatiu de les malformacions. També es va realitzar un estudi en 136 pacients amb pauta de bupropió per deixar de fumar, amb un seguiment de fins a 12 mesos postpart, que es van comparar amb pacients sense medicació i un grup amb pauta d'altres antidepressius; sense trobar una diferència significativa en el desenllaç dels embarassos, si bé no queda clar el seu adequat agrupament, mida de les mostres, classificació i factors associats.

En un altre estudi de casos i controls, realitzat amb les dades de l'Institut Nacional de Prevenció de Defectes Congènits dels Estats Units, sobre 6.853 nens amb defectes cardíacs, no es va constatar un lleu augment del risc de defectes del tracte de sortida del ventricle esquerre del cor i l'ús matern de bupropió, si bé en aquest estudi hi ha limitacions sobre l'especificació de l'exposició.

Hi ha una notificació d'un cas d'una arítmia fetal a les 32 setmanes de gestació, en una gestant en tractament amb bupropió des de la setmana 30, la qual es va autolimitar després de la interrupció del fàrmac. Això no obstant, no va quedar ben establerta la relació causa-efecte.

També es va fer un estudi amb una base de dades, per relacionar l'exposició in úter als antidepressius, amb l'aparició del dèficit d'atenció/hiperactivitat (TDAH) abans dels 5 anys. No es va associar principalment al diagnòstic psiquiàtric de les mares i pares amb TDAH, sense evidència significativa de relació amb el bupropió, però el tipus de disseny de l'estudi i les seves limitacions eviten l'adequada valoració en les seves conclusions.

## **Vareniclina**

La vareniclina és un agonista parcial del receptor nicotínic d'acetilcolina. En els estudis preclínics l'administració de dosis de 15 mg/kg al dia (unes 36 vegades superiors a les utilitzades en humans) de vareniclina a rates embarassades no va incrementar les anomalies congènites de la descendència, però va produir en la descendència una alteració en la resposta auditiva i la descendència femenina va tenir una disminució de la fertilitat. A dosis més altes, tòxiques per a l'animal, es va

disminuir el pes de les cries.

No hi ha dades en humans. A la fitxa tècnica es recomana que no s'administri durant l'embaràs.

El 2012 es va publicar una revisió Cochrane sobre els tractaments farmacològics de la deshabitació al tabac durant l'embaràs. Els autors van incloure sis assaigs clínics (AC) en 1.745 dones embarassades fumadores en què s'avaluava la TRN. No van trobar AC ni amb vareniclina ni amb bupropió. Els resultats dels AC amb TRN indicaven que no hi havia diferències significatives entre la TRN i el grup control quant a taxa d'abandonament tabàquic al final de l'embaràs (risk ratio [RR] 1,33; IC del 95% de 0,93 a 1,91). Tampoc no hi va haver diferències quant a la taxa d'avortaments, fetus morts, parts prematurs, baix pes, admissions a la unitat de cures intensives nounats o mort.

## **CONCLUSIÓ**

Idealment l'hàbit tabàquic s'hauria d'intentar de deixar abans de l'embaràs. Si més no, com més aviat millor. El tractament inicial s'hauria de fer amb teràpies cognitives i del comportament, ja que han demostrat ser eficaces durant l'embaràs i no comporten perill per al fetus. El tractament farmacològic s'hauria de reservar per a quan aquestes siguin ineficaces. Les poques dades durant l'embaràs del tractament farmacològic procedeixen d'embarassos que han superat el primer trimestre.

La TRN no estat prou avaluada en dones embarassades i si bé algunes dades suggereixen un possible benefici, tomades en conjunt no són suficients com per establir si hi ha o no aquest benefici. No obstant això i malgrat que no es pot descartar el risc reproductiu, el fet de no fumar fa que el fetus estigui menys exposats a altres possibles components del tabac, com el monòxid de carboni, que també poden ser perjudicials. Alguns autors consideren que els beneficis de la TRN en dones que no han aconseguit deixar de fumar (de 10 a 20 cigarretes al dia) amb tractaments no farmacològics, superarien els riscos de continuar fumant. No està avaluat quin dels preparats disponibles seria més eficaç o segur i s'hauria d'individualitzar. Si s'utilitzen el pegats es recomana retirar-los a l'hora d'anar-se'n a dormir.

El bupropió és un antidepressiu inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina. No es teratogen en rosegadors, però se'n desconeix el risc potencial en humans. Fins a la data no s'ha catalogat com a teratogen, però per la manca d'informació la seva administració durant l'embaràs només s'ha de considerar si els

beneficis esperats superen els possibles riscos.

Altres antidepressius, els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (paroxetina, fluoxetina i altres), s'han relacionat amb anomalies cardíaques, avortament prematur (si s'administren durant el primer trimestre), hipertensió pulmonar (si s'administren a partir de la setmana 20 de gestació) i síndrome d'abstinència (si s'administren durant el tercer trimestre i en moments pròxims al part). Alguns autors contraindiquen el bupropió durant l'embaràs i altres el consideren com alternativa quan ha fallat la TRN, en dones que fumen mig paquet al dia o més. Cal remarcar que aquesta recomanació no està basada en AC.

En els estudis experimentals realitzats en animals, la vareniclina no va incrementar les malformacions congènites, però es van observar signes de toxicitat a dosi altes. No hi ha dades de seguretat durant l'embaràs en humans, ni s'ha avaluat la seva eficàcia en dones embarassades, per la qual cosa no es recomana la seva administració en aquest grup de població.

**Nota: Al Vall d'Hebron es fa seguiment dins del context de l'estudi: "Registre dels casos de dones embarassades consultats a un centre d'informació de medicaments i altres possibles teratògens, i seguiment del seu desenllaç", un projecte que va ser aprovat pel comitè ètic de l'HU Vall d'Hebron, classificat per la Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris com "Estudi postautorització de seguiment prospectiu (EPA-SP)" i que, segons la normativa vigent, ha rebut l'autorització de la Comunitat Autònoma per a la seva realització.**

Les dades obtingudes seran tractades de manera confidencial d'acord amb la Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Roddy, E. Bupropion and other non-nicotin pharmacotherapies. *BMJ* 2004;328:509-11.
2. Molyneux, A. Nicotin replacement therapy. *BMJ* 2004;328:454-6.
3. Tony, P. George and Stephanie, S. O'Molley. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004;25:42-8.
4. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004.
5. Oncken ChA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine cocentrations and meternal-fetal hemodynamics. *Obstet Gynecol* 1997;90:569-74.
6. Oncken ChA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, et al. Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:654-61.
7. Wisborg K, Brink Henriksen T, Birk Jespersen L, Jorgen Secher N. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-71.
8. Benowitz N. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *JAMA* 1991;266:3174-77.
9. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1885-97.
10. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, Shakir S, Einarson A. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-6.
11. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 2005;24:19-23.
12. Sigaly C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4 2002*. Oxford: Update Software.
13. The Bupropion Pregnancy Registry. Final report. 1 September 1997 through 31 March 2008. Issued August, 2008. Kendle International, Inc., Wilmington, North Carolina
14. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S,

Boshier A, Shakir S, Einarson A: Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005; 192:932-6.

15. Sparenborg S: Mortality in neonatal rats is increased by moderate prenatal exposure to some monoamine reuptake inhibitors. A brief review. *Ann NY Acad Sci* 1998;846:423-426.

16. Tucker WE: Preclinical toxicology of bupropion: An overview. *J Clin Psychiatry* 1983;44:60-62.

17. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:52 e1-6.

18. Leventhal K, Byatt N, Lundquist R. Fetal cardiac arrhythmia during bupropion use. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:980-1.

19. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD010078. doi: 10.1002/14651858.CD010078.