

14. Hatsukami D, Money M, Murphy S, LeSage M, Badd D, Hecht S. Effects of high dose transdermal nicotine replacement in cigarette smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;86:132-139.
15. LT Kozlowski, AA Strasser, GA Giovino, et al. Applying the risk/use equilibrium: use medicinal nicotine now for harm reduction. *Tob Control* 2001;10:201-203.
16. Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2008;48:659-665.
17. Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, Hurt RD. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2009;11:572-576.
18. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
19. Rose JE, Herskovic JE, Behm FM, Westman EC. Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment. *Nicotine Tob Res* 2009;11:1067-1075. Epub 2009 Jun 30.
20. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2008;75:178-195.
21. Tønnesen P. Which drug to be used in smoking cessation? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:373-376.



Nuevas aportaciones a otros tratamientos farmacológicos

FERNANDO MARTÍN FUENTE, EDUARDO OLANO ESPINOSA, F. JAVIER AYESTA AYESTA

Resumen

La Guía renueva la recomendación “*se debe animar a todos los fumadores al uso de fármacos apropiados*” en sus intentos de cesación, excluyendo aquellos grupos de pacientes que presentan contraindicaciones o aquellas poblaciones en las que la evidencia de su efectividad es aún insuficiente (como embarazadas o adolescentes).

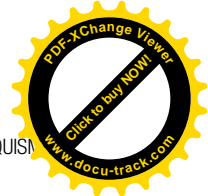
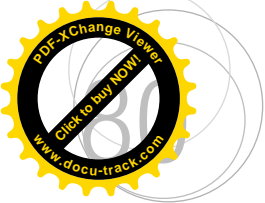
Considera fármacos de **primera línea** aquellos aprobados específicamente para su uso en el tratamiento del tabaquismo, que presentan una efectividad y seguridad probada; son, además de la TSN en sus diversas presentaciones (ver capítulo anterior), el **bupropión** y la **vareniclina**. Los tratamientos de **segunda línea** (nortriptilina y clonidina) son útiles en la cesación, pero su perfil de reacciones adversas es menos favorable, por lo que se considera que deben usarse más excepcionalmente. La Guía también aconseja la utilización de tratamiento combinado (la combinación de dos fármacos o

presentaciones de primera línea) en determinadas circunstancias.

La Guía señala que, aunque los fármacos presentan eficacia cuando se utilizan aisladamente, en contextos que excluyan estrategias de intervención motivacional e intervención práctica (asesoramiento –*counseling*– sería la palabra que englobaría a todas), su utilización en contextos clínicos que las incluyan mejora significativamente las tasas de abstinencia a largo plazo que se obtienen.

A qué pacientes debe aconsejarse la medicación

Recomendación: *Los clínicos deben animar a todos los pacientes que intentan dejar el tabaco a usar medicamentos eficaces para el tratamiento de la dependencia del tabaco, excepto cuando estén contraindicados o en el caso de poblaciones específicas para las cuales existe*



insuficiente evidencia de su efectividad (Nivel de evidencia = A).

Siguiendo las conclusiones de la edición anterior, la Guía es concluyente en este punto: una serie de fármacos han demostrado en numerosos ensayos clínicos controlados una efectividad significativamente superior a placebo para aumentar las tasas de abstinencia a nicotina a largo plazo en los pacientes tratados.

Por ello, SIEMPRE que una persona fumadora vaya a realizar un intento serio de abandono debe ofrecerse algún fármaco de primera línea (TSN en sus diversas presentaciones, bupropión o vareniclina), ya que carece de sentido prescindir sin motivo justificado de una herramienta capaz de duplicar –en algunos casos, hasta triplicar– las tasas de abstinencia a largo plazo que se pueden obtener.

Las excepciones a esta indicación son la presencia de contraindicaciones específicas en cada caso (señaladas en los respectivos apartados) y aquellas poblaciones en las que la evidencia sobre su efectividad no es aún concluyente, habitualmente por no haber estado suficientemente representadas en los ensayos clínicos. Estas poblaciones incluyen las embarazadas, los adolescentes, quienes consumen menos de 10 cigarrillos al día y quienes utilizan tabaco oral.

Los fármacos usados en el manejo del tabaquismo se clasifican en fármacos de primera y segunda línea. Los de **primera línea** son aquellos aprobados específicamente –por la FDA y por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento)– para su uso en el tratamiento del tabaquismo; presentan una efectividad y seguridad probada. Son la TSN (terapia sustitutiva con nicotina), en sus diversas presentaciones (ver capítulo anterior), el **bupropión** y la **vareniclina**. En ocasiones pueden utilizarse la combinación de dos fármacos o presentaciones de primera línea (tratamiento combinado), ya que su uso incrementa las tasas de abstinencia a largo plazo que se obtienen en algunas personas.

Los tratamientos de **segunda línea** (*clonidina* y *nortriptilina*) son útiles en la cesación, pero su perfil de reacciones adversas es menos favorable, por lo que se considera que deben usarse más excepcionalmente. Dentro de cada grupo, la Guía expone los fármacos en orden alfabético del principio activo.

Fármacos de primera línea

A. BUPROPIÓN

Recomendación: Bupropion SR es un tratamiento eficaz para dejar de fumar cuyo empleo debería ser recomendado a los pacientes. (Nivel de evidencia = A).

El hidrocloreuro de anfebutamona o bupropión (figura 1) es una molécula monocíclica, aprobada en 1997 para la cesación tabáquica. Es un fármaco eficaz y seguro. Su dispensación requiere prescripción médica. Originalmente fue comercializado como antidepresivo, indicación que sigue manteniendo. Su mecanismo de acción básico es desconocido. Aunque se ha resaltado su papel de inhibidor de la recaptación sináptica de dopamina y noradrenalina, otras moléculas que comparten estas acciones no son útiles en la cesación tabáquica. Su eficacia clínica parece depender más bien de su capacidad de actuar como inhibidor no competitivo de los receptores nicotínicos cerebrales.

Eficacia. La eficacia del bupropion como tratamiento en la cesación tabáquica ha sido probada tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual. Los diversos estudios controlados muestran que 150 y 300 mg/d de bupropión durante 8 semanas duplican la eficacia de las intervenciones en tabaquismo, presentando ambas dosificaciones eficacia similar. Es un

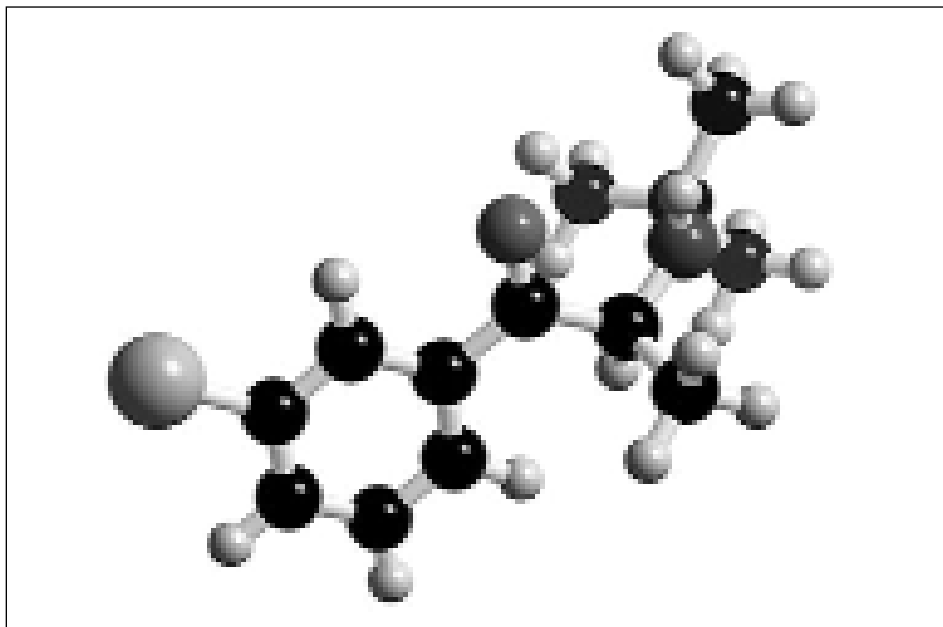


Figura 1.- Estructura molecular del bupropión.

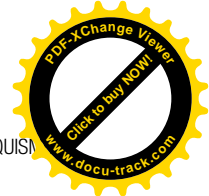
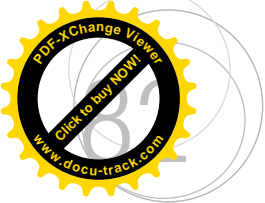
fármaco de primera línea para el tratamiento del tabaquismo. Su eficacia no se relaciona con su acción antidepressiva.

Es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o patología cardiovascular. Aunque podría ser de elección en pacientes con sintomatología depresiva, los estudios no muestran una mayor eficacia en la deshabituación en estos pacientes que el resto de medicaciones de primera línea. Mientras se administra, puede servir para controlar la ganancia de peso asociada a la cesación tabáquica.

Farmacocinética. Se administra por vía oral en una formulación de liberación retardada (bupropión SR), bioequivalente con la formulación de liberación inmediata, pero que produce menores picos de concentraciones plasmáticas, que son los que se relacionan con

una mayor aparición de efectos secundarios graves. Su vida media es de unas 21 horas, por lo que se consiguen concentraciones estables con una sola dosis diaria. Esta semivida se ve aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática, ya que la metabolización del bupropión es extensa a nivel hepático (lo que potencialmente puede repercutir en la aparición de interacciones con otros fármacos) y se puede ver afectada en aquellos pacientes con una reducción de la función renal. No se ha demostrado que haya un efecto importante de la edad ni del sexo sobre el metabolismo del bupropión.

Posología. La pauta de tratamiento recomendada por el fabricante consiste en tomar un comprimido de 150 mg durante la primera semana, preferentemente a primeras horas del día, pasando después a dos comprimidos diarios. Durante la segunda semana se deja



de fumar. Si se usan 300 mg, las dos tomas deben estar separadas al menos 8 horas para disminuir el riesgo de toxicidad. Con el fin de evitar en la medida de lo posible el insomnio se recomienda, cuando está indicada su toma, adelantar la segunda dosis del día. Bupropión es eficaz cuando se administra un mínimo de 8 semanas; tratamientos superiores a las 12 semanas no han mostrado mayor eficacia.

Efectos secundarios, contraindicaciones y precauciones de uso. A las dosis indicadas para el tratamiento del tabaquismo y siempre dentro de las recomendaciones especificadas en su ficha técnica, el bupropión SR es un fármaco seguro. La tasa de abandono del tratamiento debido a efectos secundarios se establece entre un 7 y un 12%.

Los efectos adversos más frecuentes (tabla I) son los neurológicos como el insomnio, digestivos en forma de náuseas o dermatológicos como prurito o urticaria. El insomnio se presenta aproximadamente en un 40% de los pacientes: suele ser vivido como *dormir menos*, despertarse antes, aunque el

sueño suele ser totalmente reparador. Otros efectos relativamente frecuentes son cefalea, *excitación conductual* (parecida a la producida por la fluoxetina), sequedad de boca, sabor metálico y náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas son dependientes de la dosis, y pueden ser minimizadas utilizando la dosis de 150 mg/d. Menos de un 3% de los pacientes tratados reportan reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas, prurito o urticaria.

El mayor riesgo asociado al uso de bupropión es la aparición de *convulsiones* (<0,1%), riesgo dependiente de la concentración plasmática alcanzada. Está contraindicado (tabla II) en quienes presentan historia actual o previa de crisis convulsivas, historia actual o previa de anorexia nerviosa o bulimia, tumores del SNC, así como en personas en la fase de desintoxicación de alcohol o benzodiazepinas. Bupropión debe ser administrado con cautela en personas con historia de traumatismo craneal, en los pacientes diabéticos y en quienes reciban fármacos que disminuyan el umbral convulsivo como algunos antipsicóticos,

Tabla I.- Efectos adversos del bupropión con frecuencia mayor del 1%

GENERALES	Fiebre
SNC y SNP	Insomnio , temblor, cefalea, alteración de la concentración, vómitos, dolor, agitación, ansiedad, vértigos, depresión, tristeza.
GASTRO-INTESTINALES	Boca seca , alteración gastrointestinal con náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento.
CUTÁNEAS	<i>Rash</i> , prurito, sudoración, urticaria.

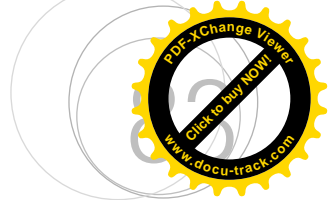
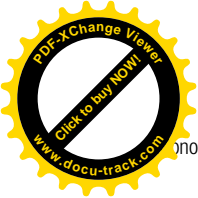


Tabla II.- Contraindicaciones del bupropión

1) Hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los componentes.

2) Antecedentes de trastorno bipolar.

3) Por aumento del riesgo convulsivo en:

H.^ª actual o previa de crisis convulsivas

H.^ª actual o previa de anorexia nerviosa o bulimia

Tumor conocido en SNC

Uso concomitante con IMAOs

Abstinencia a alcohol o benzodiazepinas

Cirrosis hepática grave.

algunos antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H₁, teofilina y quinolonas.

Su uso no está indicado en el embarazo o en la lactancia. Conviene no superar la dosis de 150 mg/d en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal, diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales y pacientes de menos de 45 kilos.

Bupropión inhibe el isoenzima CYP2D6, por lo que aumenta la toxicidad de los IMAOs A (también los reversibles) y ritonavir, cuya administración simultánea está contraindicada. Por el mismo motivo conviene tener una relativa precaución al administrar antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos e ISRS, betabloqueantes, antiarrítmicos y opiáceos menores. Su metabolismo está disminuido en la cirrosis hepática grave, situación clínica en la que es más tóxico.

B. VARENICLINA

Recomendación: Vareniclina es un tratamiento eficaz para dejar de fumar cuyo empleo debería ser recomendado a los pacientes. (Nivel de evidencia = A).

El desarrollo de la vareniclina se basó en el conocimiento de la estructura y funcionalidad de los receptores nicotínicos cerebrales y los efectos que causaba sobre ellos un producto natural, la citosina, usada históricamente en los países del Este de Europa para dejar de fumar. El tartrato de vareniclina fue desarrollado en 1997 como un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos cerebrales. Fue aprobada en 2006. Es un fármaco eficaz y seguro. Su dispensación requiere prescripción médica.

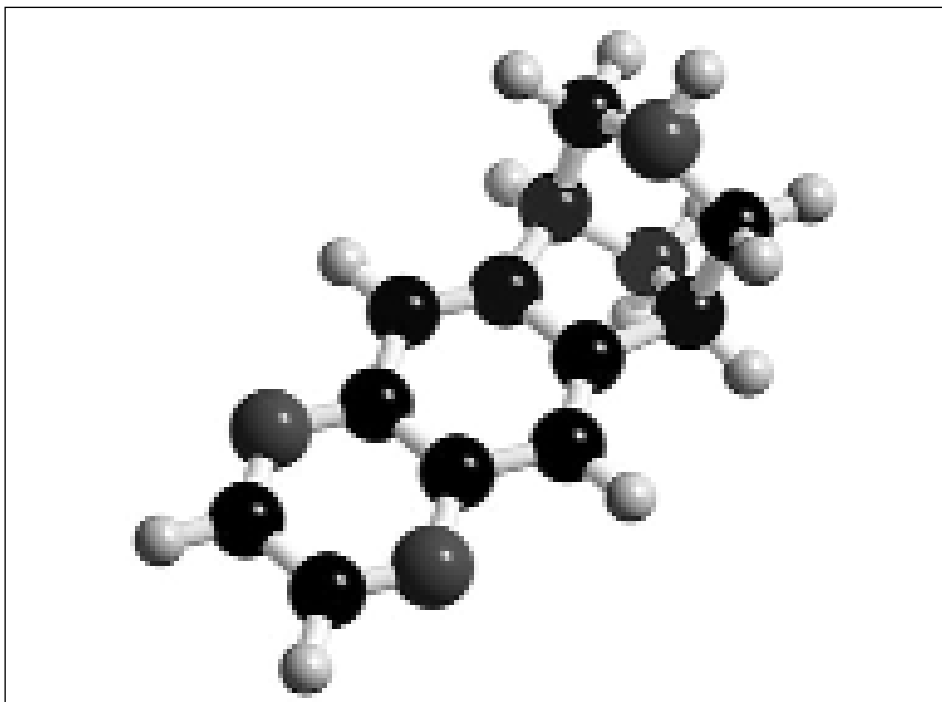
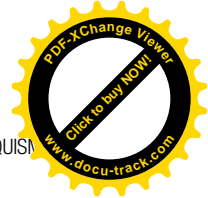
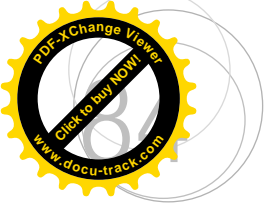


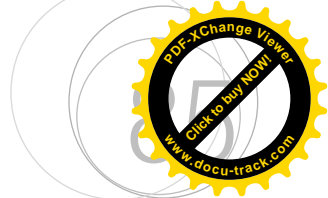
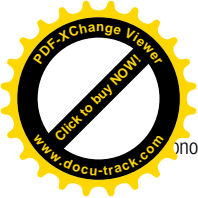
Figura 2.- Estructura molecular de la vareniclina.

Eficacia. Los diversos ensayos clínicos randomizados y doble ciego muestran que vareniclina (1 y 2 mg/d durante 12 semanas) al menos duplica la eficacia de las intervenciones en tabaquismo. Su eficacia es al menos similar a la de los otros fármacos aprobados; los diversos metanálisis realizados indican que podría ser algo mayor, aunque esto requiere ser comprobado mediante estudios directos. Actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ cerebrales.

Dentro de los distintos receptores nicotínicos cerebrales, los del tipo $\alpha 4\beta 2$ son responsables de más del 90% de la fijación de alta afinidad de la nicotina. La vareniclina es especialmente selectiva por los receptores $\alpha 4\beta 2$, en los cuales actúa como agonista parcial: su actividad intrínseca es menor que la de la nicotina. Por ello, en presencia de agonista se com-

porta como antagonista y en presencia de antagonista se comporta como agonista. Dada la dualidad de acción (agonista/antagonista) de la nicotina en los receptores nicotínicos, se supone que la acción terapéutica de la vareniclina puede derivar del bloqueo/activación de ambas acciones. Al igual que el resto de los fármacos útiles en el tratamiento del tabaquismo se supone que su principal mecanismo de acción es a través del bloqueo o reducción de los efectos reforzadores de los cigarrillos.

Aunque toda la evidencia disponible actualmente se basa en el uso de la vareniclina como monoterapia, su uso combinado con formas de liberación puntual de nicotina es bien tolerado y podría ser empleado. Al igual que con otras terapias, hay estudios que sugieren que continuar con el tratamiento pese a no conseguir



la abstinencia inicialmente puede ayudar a obtener mayores tasas de abstinencia a largo plazo.

Farmacocinética. La vareniclina se administra por vía oral, vía por la que presenta una elevada biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3-4h y, dado que su semivida es de 17-24h, las concentraciones estables se alcanzan a los cuatro días de empezado el tratamiento. Se elimina por vía renal, sin apenas sufrir metabolización hepática (sólo un 8%), por lo que no presenta gran riesgo clínico de interacciones. Por ello, no requiere ajuste de dosis en caso de pacientes geriátricos o con insuficiencia hepática; en caso de insuficiencia renal, sólo en aquellos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mg/ml).

Posología. Comienza a tomarse al menos siete días antes del día previsto para la cesación, del día D. La dosis recomendada es 1 mg dos veces al día, aunque 1 mg/d también es útil para la cesación. La toma puede comenzarse por dosis más bajas: 1 mg/d la primera semana o bien, pauta más estándar, un comprimido de 0,5 mg durante los 3 primeros días y dos comprimidos de 0,5 mg los 4 días siguientes. Para minimizar

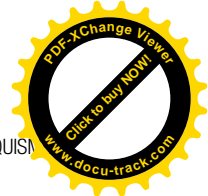
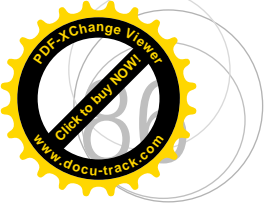
algunos de los efectos adversos gástricos, es importante que los comprimidos sean ingeridos durante o al final de las comidas o con líquidos.

Efectos secundarios y precauciones de uso. Produce frecuentemente náuseas (hasta el 30% en algunas series), aunque habitualmente no suelen ser graves; como se ha señalado, pueden ser minimizadas si se administra con agua o alimentos. Puede también ocasionar insomnio y somnolencia (algo característico que se presenta al dejar de fumar) y en uno de cada ocho pacientes aproximadamente sueños anormales, habitualmente referidos como sueños vívidos. La mayor parte de los efectos secundarios son dosis-dependientes y la reducción a 1 mg/d (en una sola toma o en dos tomas de 0,5 mg) reduce o elimina algunos de los síntomas.

Dado que tras su comercialización se han notificado casos de depresión e ideación suicida en algunos pacientes que recibían vareniclina (probablemente debidos al propio proceso de deshabituación tabáquica), los pacientes deben ser informados al respecto y conviene vigilar su posible aparición; no es una contraindicación, sino una precaución de uso (ver siguiente apartado).

Tabla III.- Efectos adversos de la vareniclina con frecuencia mayor del 1%

GENERALES	Fatiga
SNC y SNP	Sueños anormales, insomnio, somnolencia, aumento del apetito, dolor de cabeza, mareos, disgeusia.
GASTRO-INTESTINALES	Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, molestias estomacales, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca.



Su uso no está indicado en embarazadas o en lactantes. La única contraindicación existente es la hipersensibilidad al preparado. Hasta el momento no ha sido descrita ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante, si bien la propia cesación del consumo de tabaco puede afectar el metabolismo de algunos fármacos como la warfarina, teofilina y antidiabéticos orales. Es seguro su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular.

C. USO EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Las enfermedades psiquiátricas son más comunes entre los fumadores que en la población general. La Guía considera que a todos los fumadores con enfermedades psiquiátricas, incluyendo el abuso de sustancias, se les debería de ofertar tratamiento para la deshabituación tabáquica aunque señala quizás sea mejor ofrecerlo cuando las manifestaciones clínicas no sean muy severas o el paciente esté estabilizado.

A lo largo del proceso de cesación tabáquica, puede exacerbarse una condición comórbida del paciente, como una depresión, por ejemplo. Esto requiere una especial monitorización y un más estrecho seguimiento de los pacientes con sintomatología psiquiátrica previa. El hecho de que se presenten algunos trastornos en la cesación de personas sin antecedentes psiquiátricos diagnosticados, sugiere que conviene realizar este seguimiento en todos los pacientes.

Dado que el uso de bupropión y vareniclina para dejar de fumar ha sido asociado con trastornos neuropsiquiátricos (cambios en la conducta, hostilidad, agitación, depresión, ideación suicida e intentos de suicidio), se requiere especial supervisión cuando se utilizan estos fármacos. Aunque ninguno de los fármacos está contraindi-

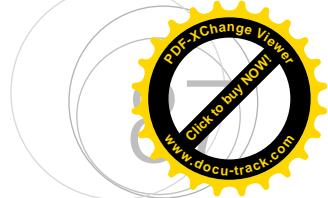
cado en estos pacientes, se recomienda no continuar con ellos si su uso da lugar —o se asocia— a cambios de conducta.

Otras medicaciones

A. FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

CLONIDINA. Agonista adrenérgico α_2 que, al actuar fundamentalmente sobre receptores presinápticos suprime la actividad simpática. Ha demostrado eficacia en el tratamiento del tabaquismo (OR: 1,9-2,1), quizá más en mujeres. Se utiliza a dosis de 0,15-0,75 mg/d en forma oral (empezando por 0,10 mg/d y aumentando de forma semanal) o transdérmica a dosis de 0,10-0,20/d. El tratamiento se empieza 2-3 días antes de la cesación y se mantiene unos 3 meses; la retirada debe ser progresiva en 2-4 días. Su principal limitación son sus efectos adversos: hipotensión, sedación, sequedad de boca, somnolencia, diarrea, vértigos. Está contraindicada en el embarazo y la lactancia.

NORTRIPTILINA. Antidepresivo tricíclico, que inhibe la recaptación de noradrenalina y en menor medida de la dopamina. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento del tabaquismo (OR: 1'8-2'3). Se comienza con dosis de 25 mg/d, que van aumentando hasta 75 mg/d. Debe empezar a tomarse dos o tres semanas antes de dejar de fumar. Se administra durante 3 meses. Presenta las reacciones adversas antimuscarínicas propias de los antidepresivos tricíclicos: sequedad de boca, sedación, visión borrosa, retención urinaria, cefaleas, sudoración y cardiotoxicidad. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia.



B. MOLÉCULAS POTENCIALMENTE ÚTILES

ANTAGONISTAS CANNABINOIDES. El rimonabant, antagonista de los receptores CB1, presentes en SNC, fue comercializado para el síndrome metabólico, pero ha sido retirado por los trastornos depresivos que originaba. Los estudios experimentales indican que quizá otros antagonistas CB1 puedan tener utilidad para el abandono del consumo de tabaco. Podrían además presentar la ventaja adicional de controlar el incremento del peso, ya que los agonistas CB1 presentan una acción hipotalámica orexígena.

VACUNAS. La nicotina es una molécula pequeña con poca inmunogenicidad; por eso, debe ser asociada a una proteína para que el organismo desarrolle anticuerpos frente al conjunto, los llamados Ac-anticotina. En humanos, diversos estudios en fase de realización están determinando su seguridad y eficacia; varias compañías, al menos tres, experimentan con ellas: tardará aún varios años en ser comercializada. Resultados preliminares indican que algunas de estas vacunas consiguen duplicar las tasas de abstinencia a largo plazo, pero sólo en los pacientes que desarrollan un alto nivel de anticuerpos.

C. INTERVENCIONES QUE NO HAN MOSTRADO EFICACIA

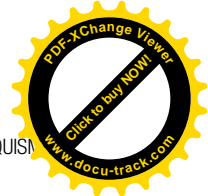
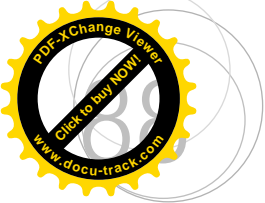
Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no han mostrado eficacia en la cesación tabáquica. Tampoco otros fármacos antidepresivos fuera de bupropión y nortriptilina. El empleo de fármacos ansiolíticos no aumenta las tasas de cesación a largo plazo. Tampoco lo hace el de beta-bloqueantes, antagonistas opiáceos, mecamilamina o acetato de plata. La acupuntura y otras técnicas de estimulación con láser, en sus diversas

variantes, no producen resultados superiores al placebo. Respecto a la hipnosis, dada la heterogeneidad de sus procedimientos, no ha sido posible realizar un meta-análisis que analice si la técnica es eficaz o no.

Contexto de utilización de los fármacos

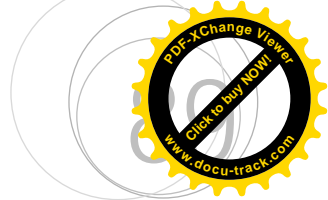
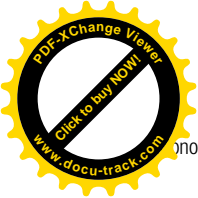
La Guía señala que, aunque los fármacos presentan eficacia cuando se utilizan aisladamente, en contextos que excluyan estrategias de intervención motivacional e intervención práctica (asesoramiento *–counseling–* sería la palabra que englobaría a todas), su utilización en contextos clínicos que las incluyan mejora significativamente las tasas de abstinencia a largo plazo que se obtienen.

Como ya indica su título, “Tratamiento del consumo y de la dependencia de tabaco” (*“Treating tobacco use and dependence”*), y señala la propia Guía reiteradamente, ambas realidades “merecen la intervención clínica” y muy frecuentemente son intercambiables. Por ello deben ser abordadas teniendo en cuenta que “la dependencia tabáquica presenta algunas características de una enfermedad crónica” (es raro conseguir la abstinencia al primer intento, el consumo suele prolongarse durante años, hay periodos de remisión y recaída, ...). Tener en cuenta esta perspectiva de la dependencia, facilita a los clínicos “la comprensión de la naturaleza de las recaídas y la necesidad de continuar la atención más allá del momento agudo”. Al igual que en otros trastornos, la perspectiva de enfermedad crónica enfatiza en los clínicos la importancia de una educación continuada al paciente, mediante el consejo y asesoramiento (*counseling*), aquellas estrategias que facilitan el reconocimiento de la propia conducta adictiva y el cambio de ésta.



En resumen, puede decirse que utilizados en las dosis y pautas adecuadas, y en comparación con la intervención basal sin fármaco, los fármacos útiles en el tratamiento del tabaquismo aproximadamente duplican (vareniclina 2 mg/d parece triplicarlas) las tasas de abstinencia a largo plazo (es decir, medidas a los 6 ó 12 meses). El uso conjunto de intervención conductual y medicación aumenta la eficacia de la intervención

conductual aislada (OR: 1'7; IC95%: 1'3-2'1) y de la medicación aislada (OR: 1'4; IC95%: 1'2-1'6), observándose una relación dosis-respuesta con la intensidad de la intervención (medida como número de sesiones y como tiempo total de contacto). Por ello, aunque parezca paradójico, para aumentar la eficacia de las herramientas farmacológicas deben proporcionarse intervenciones conductuales adecuadas.



Bibliografía

1. Ayesta FJ, Rodríguez M, Santamaría J (2008) Farmacodependencias. En J. Flórez et al. (ed), *Farmacología Humana*, 5.ª ed., Masson, Barcelona, pp: 663-690.
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T (2008) Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006103.
3. Cahill K, Ussher M (2007) Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 4:CD005353.
4. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. (2008) Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 179:135-144.
5. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. (2008) *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S.D.H.H.S. Public Health Service.
6. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE (2006) Bupropion: Pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 6:1249-1265.
7. Henningfiel JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER (2009) Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 123: 1-16 .
8. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2007) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Data-base Syst Rev* 1:CD000031.
9. NICE (2007) Varenicline for smoking cessation. NICE technology appraisal guidance 123.
10. NICE (2008) Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women, and hard to reach communities. NICE public health guidance 10.
11. Organización Mundial de la Salud (2008) *Informe sobre la epidemia global del tabaco 2008*. WHO, Ginebra.