

# Últimas noticias en el tratamiento especializado del tabaquismo

---

PEDRO PLAZA VALÍA  
RUBÉN LERA ÁLVAREZ

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

ppv01v@gmail.com

## RESUMEN

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica con una alta prevalencia a nivel mundial que tiene como consecuencia graves problemas socio-sanitarios y económicos. Su óptimo manejo es fundamental para mejorar las tasas de abstinencia, que en el mejor de los casos no supera la mitad de los pacientes tratados. El tratamiento reconocido como más eficaz para lograr la abstinencia tabáquica es la combinación de tratamiento farmacológico y tratamiento conductual. Los fármacos reconocidos como primera línea para el tratamiento de la dependencia nicotínica no han cambiado en los últimos diez años, lo que no significa que no haya una preocupación constante en como optimizar su manejo. En este artículo se analiza el nuevo uso que se le da a los fármacos ya conocidos, los datos recientes sobre la citisina (un viejo fármaco), la seguridad y eficacia del cigarrillo electrónico, terapias alternativas que se publicitan como eficaces (acupuntura, laser...). La utilidad de reducir el consumo para disminuir el daño, novedades en la vacuna antinicotínica y otros aspectos en los que se trabaja en la actualidad, están pendientes de completar su desarrollo.

Palabras Clave: tabaquismo, tratamiento, últimas noticias.

## Introducción

El hecho de que el tabaquismo afecte a un tercio de la población mundial<sup>1</sup> y conlleve importantes repercusiones socio-sanitarias y económicas debería justificar la continua investigación para lograr con su tratamiento las máximas tasas de abandono. Pero la realidad muestra que en los últimos años los avances no han sido significativos y, en el mejor de los casos, más de la mitad de los pacientes tratados continúa fumando.

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica, y las principales causas de la recaída son la aparición del síndrome de abstinencia y la dificultad para realizar sin fumar determinados actos cotidianos que durante muchos años han ido ligados al consumo del cigarrillo. Por tanto, el objetivo fundamental de su tratamiento será el control del síndrome de abstinencia y la modificación de la conducta.

La actuación reconocida como más eficaz para lograr la abstinencia tabáquica es la combinación de tratamiento

farmacológico y tratamiento conductual<sup>2,3,4</sup>. Desde hace más de diez años los fármacos aprobados por la FDA como fármacos de primera línea para el tratamiento de la dependencia nicotínica siguen siendo los mismos: la terapia sustitutiva de nicotina (TSN), el bupropion y la vareniclina.

Más que a la aparición de nuevos fármacos, los avances en el manejo de tabaquismo se han dirigido a optimizar el uso de los ya conocidos. Cuando se empezó a utilizar la TSN las pautas terapéuticas se orientaban al uso en monoterapia de sus distintas variantes (parches, chicles, comprimidos, inhalador bucal o inhalador nasal); en la actualidad esta modalidad terapéutica solo se concibe como la combinación de una forma de liberación sostenida junto a otra de absorción más rápida, administrada a demanda para controlar mejor los síntomas de abstinencia y el "craving" (ansia). Con la finalidad de obtener mayores tasas de abstinencia también se está extendiendo el uso combinado de distintos fármacos de primera línea y una mayor duración de los tratamientos.

Se ha estudiado la posible eficacia de otros fármacos como la nortriptilina, la clonidina y distintos antidepresivos o ansiolíticos, pero los efectos adversos observados desequilibran la balanza riesgo-beneficio<sup>5</sup>, motivo por el que no forman parte del manejo terapéutico habitual. Mención aparte merece un fármaco, que si bien no está aceptado como de primera línea, estudios recientes lo posicionan como una alternativa a tener en cuenta. Se trata de la Citisina, alcaloide extraído de una planta de la familia de las leguminosas que actúa como antagonista parcial de los receptores nicotínicos, y que se usa desde hace más de 50 años en países del este de Europa.

La vacuna antinicotina tuvo unos comienzos prometedores que posteriormente no han consolidado, aunque se está estudiando otras nuevas formas con distinto enfoque.

Alternativas propuestas en los últimos años para el manejo terapéutico del tabaquismo son el cigarrillo electrónico y la reducción del consumo con la finalidad de reducir el daño. También se han popularizado algunas prácticas para ayudar a dejar de fumar como la acupuntura, la hipnosis o el láser. En el momento actual se están ensayando variantes de los productos farmacológicos existentes, que incluyen nuevas formas de liberación de la TSN o nuevas formulaciones galénicas de la vareniclina. A continuación se propone una revisión detallada y actualizada de los aspectos anteriormente mencionados.

## Optimización de los fármacos ya conocidos

En fumadores tratados en monoterapia con fármacos de primera línea que no logran dejar de fumar se puede plantear la combinación de dos fármacos después de comprobar que el fármaco se ha usado de forma correcta y durante el tiempo adecuado.

### Combinación de distintas formas de TSN

Existen datos de que la utilización de TSN combinando dos productos distintos, uno de administración transdérmica junto a otro de absorción en mucosa oral, puede ser más eficaz para controlar el síndrome de abstinencia y mejorar las tasas de abstinencia<sup>6,7,8</sup>. Esto resulta especialmente útil en fumadores con alta dependencia nicotínica o con antecedentes de síndrome de abstinencia intenso<sup>9</sup>. Una revisión de estudios publicados hasta 2013 concluía que el uso combinado de TSN es tan eficaz como la vareniclina y más eficaz que los distintos productos de TSN utilizados en monoterapia<sup>10</sup>. No obstante, un estudio de aparición reciente no encuentra diferencias significativas cuando se mide la abstinencia a largo plazo<sup>11</sup>.

### Combinación de TSN y vareniclina

En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, con 435 participantes, Koegeleberg y cols.<sup>12</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de la administración de vareniclina en combinación con parches de nicotina vs vareniclina junto a parches de placebo. Obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tanto en la abstinencia continua, confirmada por cooximetría, a las 12 y 24 semanas como en la prevalencia de abstinencia a los seis meses (tabla I). En el grupo del tratamiento combinado hubo un mayor número de incidencias de náusea, alteraciones del sueño y reacciones cutáneas, pero solo estas últimas fueron estadísticamente significativas. (14.4% vs 7.8%;  $p = .03$ ). Los autores concluyeron que la vareniclina combinada con TSN fue más eficaz que la vareniclina sola para alcanzar la abstinencia a las doce semanas y a los seis meses.

Otro estudio con metodología de metanálisis de ensayos aleatorios concluyó que la terapia combinada es más efi-

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>% abstinencia</b>
12 semanas	1,85	1,19-2,89	55,4 vs 40,9
24 semanas	1,98	1,25-3	49 vs 32,6
6 meses	2,13	1,32-3,43	65,1 vs 46,7

**Tabla I:** Abstinencia continua a las 12 y 24 semanas y prevalencia de la abstinencia a los seis meses de vareniclina con TSN vs vareniclina sola.

caz que la vareniclina sola, especialmente si se administra el tratamiento del parche de nicotina con antelación a la fecha fijada para el abandono. Respecto a la seguridad se observó que los eventos adversos de la terapia de combinación son similares a la monoterapia excepto para las reacciones cutáneas<sup>13</sup>.

No hay unanimidad en estos resultados. En un estudio español se observó que la combinación de vareniclina con parche de nicotina no se asoció con tasas más altas de abstinencia a las 12 ni a las 24 semanas. Cuando se analizó a los pacientes por subgrupos, según el consumo, se observaron unas tasas de abstinencia significativamente superiores en los fumadores con un consumo mayor de 29 cigarrillos/día que habían recibido el tratamiento combinado<sup>14</sup>.

### Combinación de bupropion y vareniclina

En un estudio reciente, Ebbert y cols<sup>15</sup> informan que la terapia combinada con vareniclina y bupropion de liberación sostenida en fumadores adultos que intentaban dejar de fumar se asoció con una tasa de abstinencia significativamente mayor a las 12 y 26 semanas que la observada en

el grupo tratado solo con vareniclina, pero las diferencias no fueron significativas a las 52 semanas. La terapia de combinación si tuvo significativamente mayor éxito para lograr abstinencia prolongada entre los fumadores con un consumo de 20 o más cigarrillos al día. En cuanto a efectos adversos, la ansiedad y depresión fueron significativamente más frecuentes en el grupo que recibió tratamiento combinado. No obstante, los autores concluyen que se requiere más investigación para determinar el papel del tratamiento combinado en el abandono del consumo de tabaco.

Otro estudio doble ciego, controlado y aleatorizado, con 222 fumadores, también reflejó una mayor eficacia del tratamiento combinado vareniclina- bupropion vs vareniclina- placebo, pero únicamente en fumadores varones y con un alto grado de dependencia<sup>16</sup>.

En una revisión sistemática<sup>17</sup> realizada en 2016 para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de vareniclina y bupropion los resultados mostraron una mayor eficacia en la ayuda para dejar de fumar que la monoterapia con vareniclina, aunque subrayan la conveniencia de un análisis de seguridad adicional para descartar efectos psiquiátricos asociados al tratamiento combinado.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>% abstinencia</b>
12 semanas	1,49	1,05-2,12	53 vs 44,2
26 semanas	1,52	1,04-2,22	36,6 vs 27,6
52 meses	1,39	0,93-2,07	30,9 vs 24,5

**Tabla II:** Abstinencia a las 12, 24 y 52 semanas de la combinación de vareniclina y bupropion vs vareniclina.

	RR	IC 95%
<b>Abstinencia</b>	3,29	1,84-5,90
<b>EA gastrointestinales</b>	1,76	1,28-2,42

Tabla III: Eficacia y seguridad de citisina vs placebo a los 6 meses.

### Combinación de bupropion y TSN

Esta combinación fue motivo de estudio hace más de una década, con unos primeros resultados que reflejaban una mayor eficacia de la combinación de bupropion con parche de nicotina que la de bupropion o parche de nicotina por separado<sup>18</sup>, pero los resultados no tuvieron continuidad en estudios posteriores. Stapleton y col.<sup>19</sup> no encontraron diferencias significativas en la eficacia para dejar de fumar entre los tratamientos con bupropion, TSN en monoterapia o la combinación de ambos cuando se usa con apoyo conductual en la práctica clínica. Y en otro estudio doble ciego controlado con placebo y 608 participantes, asignados aleatoriamente para recibir bupropion activo y chicle de nicotina de 4 mg, bupropion activo y chicle placebo o bupropion placebo y chicle placebo se observó que los grupos tratados con bupropion-chicle de nicotina y bupropion-chicle placebo fueron significativamente más propensos a ser abstinentes a la semana en comparación con el grupo placebo-placebo, al final del tratamiento y seis meses después, pero no a los doce meses posteriores al abandono. Entre los grupos tratados con bupropion-chicle de nicotina y bupropion-chicle placebo, después de la primera semana tras dejar de fumar no hubo diferencias en las tasas de abstinencia<sup>20</sup>.

### Estado actual del conocimiento sobre un viejo fármaco: la citisina

La citisina es un alcaloide derivado de plantas de la familia *Leguminosae* con un mecanismo de acción similar al de la vareniclina (agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina alfa-4 beta-2), que fue desarrollado para el tratamiento del tabaquismo en Bulgaria en la década de los 60 del pasado siglo. Se ha utilizado en países del este de

Europa, pero no ha estado disponible en el resto de países europeos ni en Estados Unidos. Al igual que la vareniclina, por su efecto agonista alivia el deseo de fumar, a la vez que por sus propiedades antagonistas bloquea la satisfacción de la nicotina evitando el refuerzo positivo. Su papel en el tratamiento del tabaquismo ha sido cuestionado por falta de estudios con el suficiente soporte científico. Diversos estudios comunicaron su eficacia<sup>21,22</sup>, pero sus limitaciones metodológicas no permitían extraer conclusiones firmes, hasta que en 2011 West y cols.<sup>23</sup> publicaron un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se describe una tasa de abstinencia para la citisina que triplica la del placebo, con efectos adversos significativos únicamente a nivel gastrointestinal (tabla III).

Esto supuso un incremento exponencial de las ventas de este producto en países como Polonia<sup>24</sup> (figura 1).

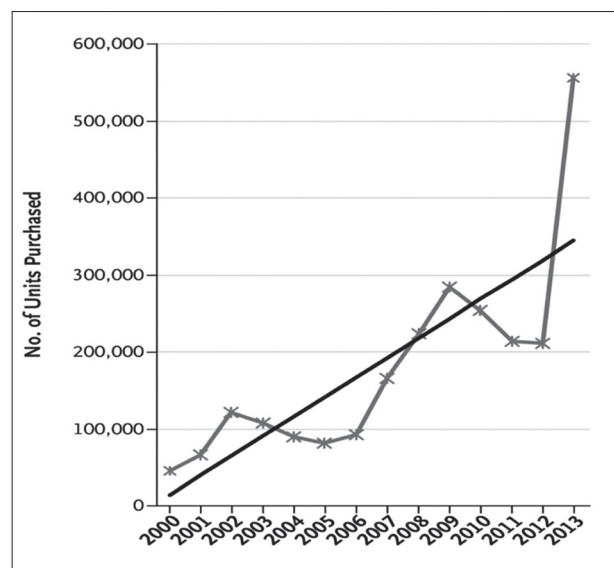


Figura 1. Total de unidades de citisina vendidas en Polonia de 2000 a 2013. Extraído de Ref. 24.

En 2013 se publica una revisión sistémica y metanálisis<sup>25</sup> que concluye que la citisina es eficaz para dejar de fumar. En 2014, el trabajo de Walker y cols<sup>26</sup> que compara la citisina con la TSN, muestra mayor eficacia en abstinencia a los 6 meses (22% vs 15%. OR 1.4 IC 95% 1.1-1.8; p 0.002) y ha significado la puesta en actualidad de un viejo fármaco. En un estudio de coste-eficacia llevado a cabo por Leaviss y cols.<sup>27</sup>, en el que se compara citisina con vareniclina, los autores estiman que el tratamiento con citisina es más eficaz desde el punto de vista clínico y más costo-eficaz, aunque abogan por la conveniencia de realizar un ensayo directo en el que se comparasen ambos fármacos para poder extraer conclusiones firmes. En una revisión sistemática de la Cochrane en 2016<sup>28</sup> sobre agonistas parciales de los receptores nicotínicos para ayudar a dejar de fumar se destaca que tanto la vareniclina como la citisina son útiles en el tratamiento del tabaquismo con tasas de éxito superiores a placebo, TSN y bupropion.

## Papel del cigarrillo electrónico como ayuda para dejar de fumar

El cigarrillo electrónico (CE) es un generador electrónico de vapor diseñado para simular y sustituir el consumo de tabaco. Utiliza una batería como fuente de energía y una resistencia para calentar y vaporizar una solución líquida

compuesta por agua, propilenglicol o glicerina, aditivos aromatizantes y puede añadir o no nicotina (figura 2).

El dispositivo produce un calentamiento sin combustión que vaporiza la mezcla, por lo que se denomina vapeador al que lo utiliza. Dos son los pilares que sustentan el debate sobre su uso: la seguridad y la eficacia para dejar de fumar. Respecto al primero, aunque inicialmente se quiso vender el producto como totalmente inocuo, no lo es. En la evaluación química del vapor originado por el CE se han identificado nitrosaminas, aldehídos, metales, hidrocarburos aromáticos y partículas ultrafinas<sup>29</sup> con evidente potencial patogénico. Respecto a la eficacia de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar, está por demostrar<sup>30,31</sup>. Caponetto y su grupo<sup>32</sup>, en un estudio aleatorizado y controlado de un año de duración, observaron una reducción significativa del consumo de CE con nicotina en los vapeadores, frente a los que usaban CE sin nicotina en las primeras ocho semanas, sin encontrar diferencias al finalizar el estudio. En una revisión de estudios aleatorizados y controlados llevada a cabo por la Cochrane, McRobbie y cols.<sup>33</sup> observan en la comparación con placebo, una abstinencia a los 6 meses del 9% vs 4%. (RR 2,29 (IC 95% 1,05- 4,96)) y una reducción del 50% del consumo en el 36% vs 27% (RR 1,31 (IC 95% 1,02-1,68), aunque en sus conclusiones dejan claro que el pequeño número de ensayos, las bajas tasas de eventos y los amplios intervalos de confianza alrededor de la estimación califican la confianza en el resultado como "baja" según los estándares GRADE.

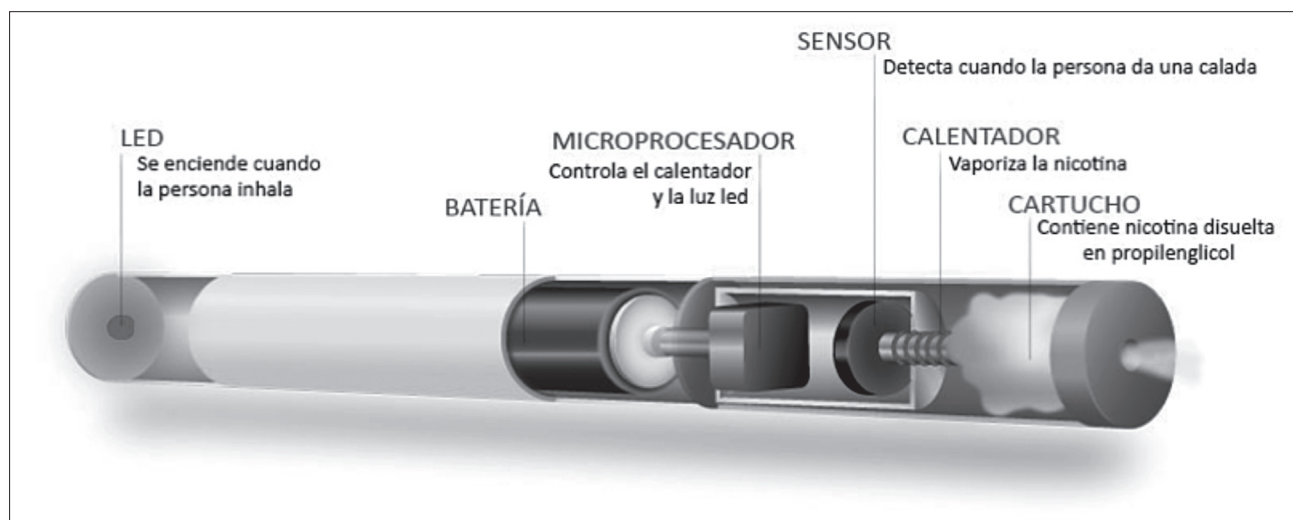


Figura 2. Fuente original: Revista Digital Universitaria ISSN: 1607 - 6079. 1 de abril de 2016 vol.17, N° 4

## Puesta al día de una antigua promesa: la vacuna antinicotina

El mecanismo básico de acción de la vacuna antinicotina es inducir en el suero del sujeto la formación de anticuerpos antinicotina en un nivel suficiente como para bloquear el acceso al cerebro de gran parte de la nicotina que inhala el fumador (figura 3), produciendo una disminución en la liberación de dopamina y disminuyendo, por tanto, los mecanismos de refuerzo al no generarse recompensa. Esto facilitaría el abandono y disminuiría la posibilidad de recaída.

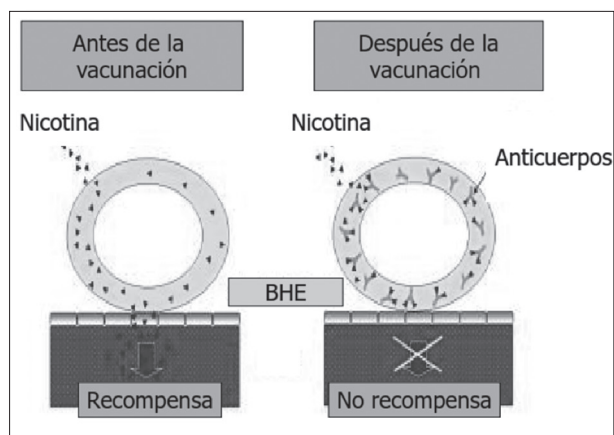


Figura 3. Modo de actuación de la vacuna antinicotina.

Los estudios más importantes fueron promovidos en 2005 por Nabi Farmacéutica con la vacuna denominada Nic Vax. La farmacéutica desarrolló algunos ensayos prometedores de fase II que mostraban la respuesta del 26% de los fumadores a la vacuna, que fueron capaces de dejar de fumar y mantenerse sin fumar durante al menos 30 días. En 2009 y 2010 Nabi llevó a cabo dos ensayos de fase III y en 2011 anunció que ambos estudios no habían demostrado mayor eficacia que el placebo y abandonó esta línea de investigación. Una revisión sistémica de la Cochrane de 2012 analiza cuatro ensayos, tres comparando Nic Vax con placebo y uno comparando otra vacuna denominada NicQbeta con placebo, y concluye que, aunque las tasas de eventos adversos graves registrados en los dos ensayos fueron bajas, hasta la fecha de la revisión no hay pruebas de que las vacunas de nicotina mejoren el abandono del consumo de tabaco a largo plazo, y se necesitarían nuevos dise-

ños de hapteno que fuera capaz de inducir una respuesta de anticuerpos de especificidad significativamente mayor para la nicotina<sup>34</sup>. Esta primera generación de vacunas consistía en vacunas conjugadas compuestas por la unión de la molécula de nicotina con una proteína grande con alto poder inmunogénico.

En 2011 la compañía Selecta Biosciences retomó el proyecto con una técnica ligeramente diferente utilizando nanopartículas sintéticas, diferenciándose de las vacunas biológicas convencionales. Ha diseñado la llamada SEL-068, actualmente en estudio y sin disponer todavía de resultados definitivos<sup>35</sup>.

## Reducción del consumo

Aunque el abandono completo del tabaquismo es la única manera garantizada de reducir el daño causado por el consumo de tabaco, un enfoque razonable de la reducción del riesgo sería reducir el consumo de tabaco entre los fumadores que no pueden o no quieren dejar de fumar. También se utiliza como paso previo a la abstinencia completa. Las estrategias para reducir la exposición a los productos tóxicos del tabaco incluyen la disminución de la cantidad de tabaco utilizado y el uso de productos farmacéuticos menos tóxicos, como alternativa a los cigarrillos. En una revisión reciente<sup>36</sup> se analizaron 24 ensayos clínicos, la mayoría de ellos utilizando terapia sustitutiva de nicotina (TSN) y un ensayo con cada uno de los siguientes: bupropion, vareniclina cigarrillo electrónico y snus. Los resultados con TSN mostraron una reducción del 50% a los seis meses respecto a placebo con un RR de 1.75 (IC 95% 1,44-2,13) mientras que los ensayos con los otros productos mostraron beneficios imprecisos, calificando un GRADE bajo para la TSN y muy bajo para el resto.

Un reciente estudio de cohorte prospectivo con 290.215 adultos evaluó la asociación entre fumar menos de 1 ó de 1 a 10 cigarrillos al día a largo plazo y la mortalidad por todas las causas y causa específica en comparación con no fumar nunca cigarrillos. Sus resultados indican que las personas que fuman menos de 1 ó de 1 a 10 cigarrillos al día durante su vida tienen un mayor riesgo de mortalidad que los que nunca han fumado por lo que se podrían beneficiar del cese completo<sup>37</sup>. Estos datos proporcionan pruebas de que no existe un nivel de exposición al tabaco libre de riesgo.

## Otras terapias populares

En el intento de ayudar a dejar de fumar, en los últimos años se han popularizado algunas terapias basadas en la estimulación de determinados puntos específicos del cuerpo. En ello se basan la acupuntura, terapia tradicional china que usa agujas finas insertadas a través de la piel, la acupresión que estimula puntos sin el uso de agujas, la terapia con láser y la estimulación eléctrica. El objetivo de estas terapias es reducir los síntomas de abstinencia que las personas experimentan cuando intentan dejar de fumar. Adrian R White y cols.<sup>38</sup> realizaron en 2014 una revisión sistemática de los estudios publicados hasta octubre de 2013 que comparaban los tratamientos activos con tratamientos simulados (insertar agujas o aplicar presión a otros puntos del cuerpo que no se cree que tengan un efecto activo, o usar agujas simuladas que no atraviesen la piel, o láser inactivo) u otras condiciones de control, incluyendo asesoramiento o un tratamiento de eficacia demostrada como la TSN. Los autores incluyeron 38 estudios aleatorizados y para evaluar si resultaban eficaces para dejar de fumar observaron la proporción de fumadores que estaban abstinentes al menos seis meses después de la fecha de abandono. Concluyeron que no hay pruebas consistentes y libres de sesgo de que estos tipos de terapia presenten un beneficio sostenido en el abandono tabáquico durante seis meses o más, y que la falta de resultados y los problemas metodológicos objetivados hacen que no sea posible establecer una conclusión firme.

## El futuro inmediato

Con la finalidad de aumentar la eficacia en la ayuda para dejar de fumar se están desarrollando algunas variantes de los productos farmacológicos existentes. Se están probando nuevos dispositivos de liberación de nicotina: bolsas de nicotina, que contienen gránulos de nicotina que evitarían el mal sabor de los productos orales actuales, dispositivos de administración de nicotina a nivel pulmonar (nebulizadores, Inhaladores presurizados) y parches de nicotina, que intentan combinar las propiedades de liberación prolongada y rapidez de acción<sup>39</sup>. También en esta línea, se está analizando tres nuevas formulaciones galénicas de la vareniclina en ensayos controlados aleatorizados: la varenicli-

na para administración transdérmica, una formulación de tabletas de liberación controlada que minimice los efectos adversos y una solución de base libre que se pueda aplicar a la piel en forma de pomada, crema o loción<sup>40</sup>. También se trabaja en el campo de la inmunoterapia. Junto a la inmunización activa que supondrían las vacunas antinicotina, se estudia la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales específicos para la nicotina<sup>41</sup>.

## Conclusiones

Para finalizar cabría resaltar como puntos clave del manejo actual del tabaquismo los siguientes:

- A día de hoy las guías siguen recomendado el uso de tratamientos basados en pruebas con eficacia demostrada para ayudar a dejar de fumar. Estos incluyen la combinación de tratamiento farmacológico y terapia cognitivo-conductual.
- Se puede optimizar el uso de los fármacos de primera línea (TSN, bupropion y vareniclina) sumando sus efectos. La combinación más eficaz es la vareniclina con la TSN.
- La citisina es un fármaco con mecanismo de acción similar a la vareniclina que ha demostrado eficacia y seguridad, con un menor coste.
- No hay evidencia de la eficacia del cigarrillo electrónico para dejar de fumar, ni de la reducción del consumo mantenido, y sus efectos sobre la salud a largo plazo son desconocidos.
- Las nuevas vacunas antinicotina podrían ser eficaces, pero todavía están en desarrollo.
- En los fumadores que no pueden o no desean dejar de fumar, la reducción del consumo es una alternativa para la que la terapia de elección sería la TSN.
- No hay evidencia de que las terapias basadas en la estimulación de puntos específicos del cuerpo resulten eficaces a largo plazo.
- Para un futuro inmediato se están desarrollando nuevos dispositivos de liberación de nicotina y nuevas formulaciones galénicas de la vareniclina con la esperanza de aumentar su eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
2. Fiore MC et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. US Department of Health and Human Services.
3. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008286.
4. Kotz D, Brown J, West R. 'Real-world' effectiveness of smoking cessation treatments: a population study. *Addiction*. 2014;109(3):491-99.
5. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 8;(1):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub4. Review.
6. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, et al. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999 Jan 30; 318:285-289.
7. Fagerstrom KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*. 1993;111:271-277.
8. Puska P, Korhonen H, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tob Control*. 1995;4:231-235. Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE.
9. Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. *CNS Drugs*. 2001;15:453-67.
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
11. Timothy B. Baker, Megan E. Piper et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315;:371- 379.
12. Coenraad F. N. Koegelenberg, MD, Firdows Noor, Eric D. Bateman, MD et al. Efficacy of Varenicline Combined With Nicotine Replacement Therapy vs Varenicline Alone for Smoking Cessation A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 31:155-161.
13. Ping-Hsun Chang, Chien-Hsieh Chiang, Wei-Che Ho, Pei-Zu Wu, Jaw-Shiun Tsai, Fei-Ran Guo. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 2015; 15: 1-8.
14. JM Ramón, S Morchon, A Baena, C Masuet-Aumatell. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Medicine* 2014; 12:172.
15. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 2014; 311(2):155-63.
16. Jed E. Rose, Frédérique M. Behm, Combination Varenicline/Bupropion Treatment in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(11): 1199-1205.
17. Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016; 42(2):129-39.
18. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. Bupropion with a nicotine patch increased smoking cessation rates. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
19. John Stapleton, Robert West, Peter Hajek et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice *Addiction* 2013; 108: 2193-2201.
20. Megan E. Piper, E. Belle Federman, Danielle E. McCarthy et al. A Controlled Trial of Sustained-Release Bupropion, a Nicotine Patch, or Both for Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res*. 2007; 9: 947-954.
21. Barlow RB, McLeod LJ. Some studies on cytosine and its methylated derivatives. *Br J Pharmacol* 1969; 35:161-74.
22. Etter JF. Cytisine for Smoking Cessation: A Literature Review and a Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1553-1559.
23. West R, Zatonski W, Cedzynska M et al. Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011; 365(13):1193-200.
24. W. Zatoński. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2015; 372:1072.
25. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytosine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(11):1037-42.
26. Natalie Walker, Colin Howe, Marewa Glover et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2014; 371:2353-2362.
27. Leaviss J, Sullivan W, Ren S et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytosine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014; 18:1-120.
28. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 9;(5):CD006103.



29. Konstantinos E. Farsalinos, Riccardo Polosa. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5(2): 67-86.
30. LS Brose, SC Hitchman, J Brown, R West, A McNeill. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015; 110:1160-1168.
31. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M et al. Electronic Cigarettes Efficacy and Safety at 12 Months: Cohort Study. *PLoS One*, 10 (2015), p. e0129443.
32. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F et al. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*, 8 (2013), p. e66317.
33. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010216.
34. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, et al. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD007072.
35. <http://selectabio.com/2015/06/10/selecta-biosciences-initiates-phase-1-clinical-program-of-sel-212-designed-as-the-first-non-immunogenic-biologic-treatment-for-gout/>
36. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 13; doi:10:CD005231.
37. Maki Inoue-Choi, Linda M. Liao, Carolyn Reyes-Guzman, et al. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2016.751. Published online December 5, 2016.
38. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation *Cochrane Database Syst Rev* 2014 jan 23. doi: 10.1002/14651858.CD000009.pub4.
39. Shahab L, Brose LS, West R. Novel delivery systems for nicotine replacement therapy as an aid to smoking cessation and for harm reduction: rationale, and evidence for advantages over existing systems. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1007-19.
40. Emma Beard, Robert West, Lion Shahab, Damian M. Cummings, Susan Michie. New Pharmacological Agents to Aid Smoking Cessation and Tobacco Harm Reduction: What Has Been Investigated, and What Is in the Pipeline? *CNS Drugs* (2016) 30:951-983.
41. LeSage MG, Shelley D, Pravetoni M, Pentel PR. Enhanced attenuation of nicotine discrimination in rats by combining nicotine-specific antibodies with a nicotinic receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102(1):157-62.

