

# Tratamiento actual del tabaquismo

Justino Regalado-Pineda, M en C,<sup>(1)</sup> Gabriela Lara-Rivas, Lic en Psic,<sup>(1)</sup>  
Jennifer Osio-Echánove, Lic en Psic,<sup>(1)</sup> Alejandra Ramírez-Venegas, M en C.<sup>(1)</sup>

Regalado-Pineda J, Lara-Rivas G,  
Osio-Echánove J, Ramírez-Venegas A.  
Tratamiento actual del tabaquismo.  
Salud Publica Mex 2007;49 suppl 2:S270-S279.

Regalado-Pineda J, Lara-Rivas G,  
Osio-Echánove J, Ramírez-Venegas A.  
Current treatment for smoking.  
Salud Publica Mex 2007;49 suppl 2:S270-S279.

## Resumen

El tabaquismo es una afección médica de carácter crónico caracterizada por la adicción a la nicotina. El 70% de los fumadores desea dejar de fumar, aunque sólo 30% lo intenta en un año. A los fumadores motivados se les debe ofrecer alguno de los tratamientos disponibles. Dentro del tratamiento farmacológico se distinguen los compuestos sin nicotina y la terapia de reemplazo con nicotina (TRN). En el primer grupo destacan el tartrato de vareniclina y los medicamentos antidepresivos como bupropión y nortriptilina. Dentro de la TRN se encuentran los parches, goma de mascar, tabletas sublinguales y orales, dispositivo de inhalación oral y aerosol nasal. El tartrato de vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos cerebrales  $\alpha 4\beta 2$  que reduce los síntomas de abstinencia, así como el deseo y urgencia por fumar. Los estudios muestran que vareniclina es superior a placebo (RM 3.22, IC95% 2.43-4.27) y también el bupropión (RM 1.66, IC95% 1.28-2.16). Todas las modalidades de TRN resultan efectivas (RM 1.78, IC95% 1.60-1.99) aunque, en casos particulares, alguna presentación puede resultar más conveniente. El potencial adictivo de los sustitutos de nicotina es menor que el del cigarrillo y además carece de los efectos tóxicos del humo. El bupropión estimula la función noradrenérgica y dopaminérgica y duplica la tasa de abstinencia en comparación con el parche de nicotina (RM 1.94, IC95% 1.72-2.19). La nortriptilina también se relaciona con aumento de las tasas de abstinencia (RM 2.34, IC95% 1.61-3.41). Otros tratamientos han mostrado cierta eficacia, entre los cuales destacan los bloqueadores de los receptores endocannabinoides, como el rimonabant. De los tratamientos no farmacológicos, el consejo médico es una herramienta útil, cuyo éxito puede ser de 2 a 4%, pero sólo 35% de los médicos lo aplican (RM 1.74, IC95% 1.48-2.05). La terapia

## Abstract

Smoking is a chronic medical condition characterized by the addiction to nicotine. Seventy percent of smokers want to quit smoking, although only 30% per year make the attempt. Some of the available treatments should be offered to smokers who are motivated to quit. Among the pharmaceutical treatments, nicotine-free tobacco and nicotine replacement therapy (NRT) stand out. In the first group, varenicline tartrate and anti-depression medications such as bupropion and nortriptyline are notable. NRTs include patches, chewing gum, sublingual and oral tablets, oral inhalation and nasal aerosol devices. Varenicline tartrate is an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist that reduces withdrawal symptoms as well as the desire and urge to smoke. Studies show that varenicline is better than a placebo (RM 3.22, IC95% 2.43-4.27) and better than bupropion (RM 1.66, IC95% 1.28-2.16). All NRT modalities are effective (RM 1.78, IC95% 1.60-1.99), although in particular cases one may be more appropriate than another. The addictive potential of nicotine substitutes is less than that of cigarettes and, in addition, they lack the toxic effects of smoke. Bupropion stimulates noradrenergic and dopadrenergic functions and doubles the abstinence rate as compared with the nicotine patch (RM 1.94, IC95% 1.72-2.19). Nortriptyline is also associated with an increase in abstinence rates (RM 2.34, IC95% 1.6-3.41). Other treatments have shown a certain degree of efficacy, such as the endocannabinoids receptors blocker, rimonabant. As for non-pharmaceutical treatments, medical advice is a useful tool whose success can range from 2 to 4%, but only 35% of medical professionals provide it (RM 1.74, IC95% 1.48-2.05). Group psychological therapy helps to modify the perception of cigarettes and its noxious effects. The success of this modality is between 20% and 35% per year (RM 2.17, IC95% 1.42-3.45). Some of the disadvantages

(1) Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.

Fecha de recibido: 26 de abril de 2007 • Fecha de aprobado: 15 de mayo de 2007

Solicitud de sobretiros: M en C Justino Regalado Pineda. Departamento de Investigación en Tabaquismo, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan # 4502, colonia Sección XVI. I 4080 Tlalpan, DF, México.  
Correo electrónico: jregalad@compuserve.com.mx

psicológica de grupo permite modificar la percepción hacia el cigarrillo y sus efectos nocivos. El éxito con esta modalidad es de 20 a 35% al año (RM de 2.17, IC95% 1.42-3.45). Una de las desventajas es el tiempo que se invierte y el costo del tratamiento, que puede ser considerable. Finalmente, los materiales de autoayuda pueden incrementar el éxito (RM 1.24, IC95% 1.07-1.45). En resumen, en la actualidad se dispone de múltiples modalidades que han probado ser efectivas en el tratamiento para dejar de fumar, aunque el tratamiento se debe individualizar en cada caso.

Palabras clave: tabaquismo; cese del tabaquismo

are the time invested and the cost of the treatment, which can be considerable. Finally, self-help materials can increase success (RM 1.24, IC95% 1.07-1.45). In summary, multiple modalities currently exist that have been proven effective in the treatment for quitting smoking; however, the treatment should be individualized according to each particular case.

Key words: smoking; smoking cessation

El tabaquismo constituye la principal causa de muerte evitable en todo el mundo.<sup>1</sup> En el año 2000, el tabaco causó la muerte de casi 5 millones de personas. Tan sólo en el continente americano las enfermedades asociadas al consumo de tabaco produjeron alrededor de un millón de defunciones; 600 000 de esas muertes ocurrieron en América Latina, lo que representa 18% de todas las muertes.<sup>2</sup> Hoy en día, el tabaquismo causa más muertes que las ocasionadas de manera conjunta por SIDA, abuso de alcohol y otras drogas ilegales, accidentes de tránsito y otras muertes violentas.<sup>3</sup> Si las tendencias actuales no se revierten, para el año 2030 cerca de 10 millones de personas morirán en todo el mundo por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, lo que incluye a los fumadores activos y pasivos. El 70% de esas muertes ocurrirá en países en desarrollo.<sup>2,3</sup>

### Enfoque inicial

Es importante destacar el papel de los profesionales de la salud, es decir médicos, enfermeras, trabajadores sociales, odontólogos, etc., para identificar a los pacientes fumadores e iniciar intervenciones específicas que motiven a los pacientes a dejar de fumar. Resulta relevante la intervención de los integrantes del equipo de salud en la identificación de conductas de riesgo de los pacientes, como es el tabaquismo. Los médicos del primer nivel de atención atienden a un número considerable de pacientes, por lo que su participación en términos de identificación de los fumadores puede contribuir a disminuir las tasas de prevalencia del tabaquismo.<sup>4</sup> Los profesionales de la salud deben interrogar sobre tabaquismo a sus pacientes con énfasis en el tiempo de duración y en el promedio de cigarrillos fumados al día. Siempre es recomendable informar sobre los riesgos a la salud derivados del consumo de productos del tabaco, así como sobre los beneficios que se obtienen al dejar de fumar.<sup>4,5</sup>

En este sentido, el modelo transteórico, basado en las etapas de cambio precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento ha sido utilizado para evaluar la motivación de los fumadores para dejar de fumar. De acuerdo con DiClemente y Prochaska,<sup>6,7</sup> el fumador puede encontrarse en alguna de las etapas mencionadas. En la etapa de precontemplación los fumadores no desean ni planean dejar de fumar. En la etapa de contemplación, el fumador considera dejar de fumar en algún momento, aunque no ha decidido una fecha definida. En ambas etapas el consejo médico juega un papel central. En este tipo de pacientes la intervención más útil consiste en proporcionarles de manera continua información suficiente para incrementar la motivación y propiciar que empiecen a considerar la posibilidad real de dejar de fumar en el futuro próximo (30 días). A los fumadores que tienen la motivación para realizar un intento de dejar de fumar en los siguientes 30 días (etapa de preparación), se les debe ofrecer alguna de las modalidades de tratamiento disponibles.<sup>8</sup>

Las limitaciones del modelo transteórico radican en la clasificación un tanto arbitraria de la etapa en la que se puede encontrar un paciente. Asimismo, se enfoca de manera central en etapas definidas en relación con el intento de abandono y deja de lado otros elementos que influyen en el proceso de motivación de los seres humanos, como el papel de la recompensa y el castigo en el desarrollo de hábitos difíciles de romper; la importancia de las asociaciones y vínculos de índole psicológica que los fumadores van desarrollando a largo de su adicción y que pueden desempeñarse como promotores de ciertas conductas o acciones; el impacto inmediato de obstáculos o facilitadores para el cambio, entre otros más.<sup>9</sup> Este modelo sólo indica que las personas que planean realizar un cambio en sus conductas tienen mayores probabilidades de ser exitosas, lo cual resulta obvio. Datos recientes exhiben que existen otros factores que desempeñan un papel muy importante como detonadores inmediatos de cambios del comportamiento y de la

motivación, sin que deban pasar a fuerza por cada una de las etapas de cambio propuestas por DiClemente. En los estudios donde se compara al modelo transteórico con conceptos más tradicionales, el modelo de etapas de cambio no ha demostrado ser más efectivo.<sup>9</sup> En todo caso, debe aprovecharse la identificación de sujetos sin motivación para dejar de fumar y que por lo tanto no planean dejar de fumar en el futuro para inducirlos a tomar la decisión.<sup>9</sup> Algunos estudios muestran que una simple guía de ayuda para tomar la decisión de dejar de fumar mejora la información de los fumadores con respecto a los diferentes métodos para dejar de fumar y los induce a una actitud más proactiva, que incluso favorece, en los pacientes que la reciben el que se mantengan por más tiempo en abstinencia.<sup>10</sup>

Estudios poblacionales señalan que la mayoría de los fumadores (70%) quiere dejar el cigarrillo pero carece de la motivación suficiente, 46% planea dejar de fumar en los siguientes 12 meses, y 30% de los fumadores intenta dejar de fumar en un año.<sup>10</sup> El papel de los profesionales de la salud, y en particular el de los médicos, resulta de especial relevancia en este sentido; aquellos fumadores decididos y motivados a dejar de fumar incrementan sus probabilidades de éxito si esta decisión se encuentra reforzada por el consejo médico.

### Intervenciones para dejar de fumar

El tabaquismo debe considerarse una afección médica de carácter crónico caracterizada por la adicción a la nicotina. En la actualidad se le clasifica entre las enfermedades psiquiátricas, como ocurre con otras adicciones.<sup>12,13</sup>

El tratamiento puede dividirse en farmacológico y psicológico. Dentro del tratamiento farmacológico se distinguen dos grupos: compuestos sin nicotina y terapia de reemplazo con nicotina (TRN). En el primer grupo destacan el tartrato de vareniclina, así como los medicamentos antidepresivos como el bupropión y la nortriptilina. Dentro de la TRN se encuentran los parches, goma de mascar, tabletas sublinguales y orales, así como aerosol nasal. En México se cuenta con una gama amplia de recursos terapéuticos para el tratamiento de la adicción a la nicotina.<sup>14,15</sup>

#### *Tratamiento farmacológico de la adicción a la nicotina*

##### Medicamentos sin nicotina

- medicamentos que actúan en los receptores colinérgicos nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ : tartrato de vareniclina
- antidepresivos: bupropión y nortriptilina

La nicotina constituye el componente bioactivo que contiene el humo del tabaco y resulta la sustancia determinante del reforzamiento positivo de la conducta de fumar observado tanto en humanos como en modelos animales.<sup>16,17</sup> Este efecto reforzador de la nicotina se logra gracias a la estimulación de receptores específicos ubicados en el sistema mesolímbico cerebral. En la actualidad se ha identificado al receptor  $\alpha 4\beta 2$  para acetilcolina, el cual muestra gran afinidad por la nicotina y promueve la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y zonas del área tegmentaria ventral que generan sensaciones placenteras en los fumadores.<sup>18,19</sup>

El tartrato de vareniclina se comporta como un agonista parcial de los receptores nicotínicos cerebrales  $\alpha 4\beta 2$ .<sup>20</sup> En estudios preclínicos se ha demostrado que la vareniclina muestra alrededor de 20 veces mayor afinidad por los receptores colinérgicos  $\alpha 4\beta 2$  que la nicotina. De la misma manera, se describe que, una vez unido a su receptor, dicha unión promueve la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico cerebral equivalente a 40% del observado con la estimulación con nicotina del mismo receptor, es decir, presenta un efecto agonista parcial. Al combinar la administración de vareniclina con nicotina se observa una respuesta en la liberación de dopamina de 40% a 60% del observado con la administración de nicotina sola, es decir, un efecto antagonista.<sup>21</sup> Se trata pues de un compuesto no nicotínico capaz de estimular el área de recompensa del sistema mesolímbico, del que depende el reforzamiento positivo de la conducta de fumar, y al mismo tiempo bloquear la respuesta del receptor en presencia de nicotina.<sup>20,21</sup>

Hasta el momento se han publicado varios estudios que muestran la efectividad del tartrato de vareniclina en el tratamiento para dejar de fumar, donde se observa que es superior al tratamiento con bupropión y al placebo. En general la razón de probabilidad (razón de momios, *RM*) de mantenerse en abstinencia después de 12 meses de haber sido tratado con vareniclina es de 2.66 (*IC*95% 1.72-4.11). El principal efecto adverso observado es la presencia de náuseas. De acuerdo con la información disponible hasta este momento, desde el punto de vista clínico, uno de los aspectos más notables del uso de la vareniclina es la reducción de los síntomas de abstinencia, así como del deseo y urgencia por fumar, lo que favorece el abandono del consumo de cigarrillos.<sup>22-26</sup>

En una revisión sistemática reciente se evaluaron los estudios disponibles en la literatura, en donde se prueba el uso de agonistas parciales de los receptores colinérgicos nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ . Mediante metaanálisis con modelos de efectos fijos de Mantel-Haenszel, y considerando cinco

ensayos clínicos controlados, la *RM* acumulada para alcanzar abstinencia continua durante 12 meses comparando vareniclina contra placebo fue de 3.22 (*IC*95% 2.43-4.27). La *RM* acumulada comparando vareniclina contra bupropión fue de 1.66 (*IC*95% 1.28-2.16). El efecto colateral más importante fue la náusea, que en la mayoría de los casos se describió como moderada.<sup>27</sup>

- Antidepresivos

Existe evidencia de la utilidad de los medicamentos antidepresivos como auxiliares en el tratamiento de la adicción a la nicotina.<sup>24</sup> Se han invocado por lo menos dos razones teóricas para proponer que el empleo de medicamentos antidepresivos puede tener un efecto benéfico en el tratamiento del tabaquismo. La abstinencia de la nicotina puede producir síntomas depresivos o precipitar un episodio de depresión mayor, por lo cual se justifica el uso de antidepresivos. La nicotina puede tener algún tipo de efecto antidepresivo que mantiene la conducta de fumar entre los fumadores, de manera que los medicamentos antidepresivos podrán sustituir dicho efecto.<sup>28</sup> Por otra parte, algunos medicamentos antidepresivos pueden actuar en forma específica sobre vías de neurotransmisión que participan en los mecanismos de adicción de la nicotina (p. ej., bloqueo de receptores) de manera independiente a su efecto antidepresivo. La depresión puede ser una manifestación del síndrome de supresión o abstinencia de la nicotina. De la misma manera, se ha observado que una proporción de pacientes manifiesta síntomas depresivos cuando deja de fumar. Dentro de los diferentes medicamentos antidepresivos que se han probado como adyuvantes en el tratamiento del tabaquismo, la nortriptilina y el bupropión son los que mejores resultados han mostrado.<sup>28</sup> Su utilización se acompaña de aumento de las tasas de abstinencia a 1 año (*RM* 1.94, *IC*95% 1.72-2.19) tanto para bupropión como para nortriptilina (*RM* 2.34, *IC*95% 1.61-3.41).<sup>28</sup> El bupropión estimula la función noradrenérgica y dopaminérgica, duplica la tasa de abstinencia aun a largo plazo y tiene efecto aditivo con los parches de nicotina.<sup>29-31</sup> Se recomienda iniciar con la mitad de la dosis recomendada por la mañana para identificar con rapidez a las personas intolerantes al medicamento. Además muestra cierto efecto en evitar el incremento de peso y puede causar insomnio, ansiedad, convulsiones (en epilépticos o alcohólicos) o sequedad de mucosas.<sup>32</sup>

Las evidencias sugieren que el mecanismo de acción por el cual tanto el bupropión como la nortriptilina muestran utilidad para el tratamiento de la adicción a la nicotina es independiente de su efecto como medicamentos antidepresivos.<sup>28</sup>

## Medicamentos con nicotina

- Terapia de reemplazo de nicotina (TRN)

La razón para usar sustitutos de la nicotina estriba en disminuir o evitar el síndrome de abstinencia derivado de la supresión súbita de la sustancia.<sup>33</sup>

El potencial adictivo de los sustitutos de nicotina es menor al del cigarrillo y además carece de los efectos tóxicos del humo. La nicotina administrada mediante parches o goma de mascar no alcanza con la misma rapidez los valores en plasma, por lo cual su potencial de estimulación en el sistema nervioso central es menor. El fumador debe controlar los aspectos conductuales de la abstinencia, por lo que se ha señalado la combinación de la terapia farmacológica con la terapia cognitivo-conductual como la estrategia más efectiva para dejar de fumar.<sup>34</sup>

Existen diferentes modalidades de administración de productos para el reemplazo de nicotina: goma de mascar de 2 mg y 4 mg; parches de liberación transdérmica de 16 a 24 horas en dosis de 5 mg/16 h; 10 mg/16 h; 15 mg/16 h; 7 mg/24 h; 14 mg/24 h y 21 mg/24 h y dispositivo de inhalación de nicotina.

La goma masticable de nicotina se vende en presentación en tabletas de 2 mg y de 4 mg. Una de las características secundarias de este "chicle" es que su sabor puede ser desagradable. Las dosis altas (tabletas de 4 mg) son más efectivas en fumadores con mayor dependencia a la nicotina que en aquellos cuya dependencia es baja.<sup>35,36</sup>

El inhalador oral es una forma muy parecida al cigarrillo para administrarse nicotina. El cartucho de nicotina del inhalador contiene 10 mg de nicotina y cada inhalación libera 13 µg de nicotina, lo que representa en total 1/80 de la cantidad de nicotina liberada en una inhalación de un cigarrillo promedio.<sup>37,38</sup>

La TRN incrementa las probabilidades de éxito a mediano plazo,<sup>34,36-38</sup> al mismo tiempo que es bien tolerada por los pacientes. Todas las modalidades de TRN resultan efectivas en el tratamiento de la adicción a la nicotina, aunque en casos particulares alguna presentación puede resultar más conveniente.<sup>36</sup> En múltiples estudios que comparan la efectividad de la TRN contra placebo y con otras modalidades de tratamiento, se ha comprobado la utilidad de este tipo de tratamiento. En una revisión sistemática reciente se informó una *RM* para mantenerse en abstinencia al menos 6 meses después de recibir el tratamiento con cualquier modalidad de TRN de 1.78 (*IC*95% 1.60-1.99), cuando se empleó goma de mascar de 2 mg, la *RM* fue de 1.65 (*IC*95% 1.37-1.86).<sup>39</sup> En pacientes con dependencia elevada a la nicotina, el empleo de goma de mascar de 4 mg es

superior al uso de goma de mascar de 2 mg (*RM* 2.20, *IC95%* 1.85-3.25).<sup>36</sup> Cuando se utilizaron parches, la *RM* fue de 1.63 (*IC95%* 1.41-1.89).<sup>39</sup> En el caso del dispositivo de inhalación, la *RM* de lograr la abstinencia durante por lo menos 6 meses fue de 2.14 (*IC95%* 1.44-3.18), y para el aerosol nasal la *RM* fue de 2.35 (*IC95%* 1.63-3.38) y de 2.05 (*IC95%* 1.62-2.59) para la nicotina en tabletas de administración por v a oral o sublingual.<sup>36</sup> Como se puede observar, todas las presentaciones comerciales de TRN resultan efectivas para tratar la adicción a la nicotina, y aumentan las oportunidades de éxito entre 1.5 y 2 veces.

Entre las distintas formas de TRN, el parche transdérmico se recomienda de primera intención por su forma de administración.<sup>32,34,40</sup> Al utilizarse una vez al día, el apego al tratamiento es más efectivo que con los chicles. Se recomienda iniciar la TRN con parche con la dosis más alta durante al menos 8 semanas; la dosis intermedia y la dosis más baja se recomiendan durante dos semanas cada una.

La manera más efectiva de vigilar la dosis requerida de sustitutos de nicotina es interrogando al paciente sobre sus deseos o urgencia por fumar, así como por los síntomas de abstinencia. En general, se considera que es seguro disminuir la dosis de los sustitutos de nicotina una vez que el paciente no refiere deseos de fumar o bien que han disminuido los síntomas de abstinencia. El principal problema con el parche suele ser la irritación de la piel, que se elimina al rotar el sitio de aplicación de los parches o mediante la aplicación tópica de una crema a base de esteroides. El uso del parche es seguro en pacientes con enfermedades cardíacas y en mujeres embarazadas que fuman, en particular en aquellas que consumen 20 cigarrillos o más por día y en las que las terapias conductuales han fracasado.<sup>41-45</sup>

#### Otras modalidades terapéuticas

- Antagonistas opioides

El reforzamiento positivo que se observa en los fumadores puede estar mediado por múltiples mecanismos a través de la liberación de diversos neurotransmisores, tanto de manera central como periférica. Los fumadores refieren una serie de efectos positivos como placer, aumento del estado de alerta y relajación, así como efectos negativos como disminución del afecto, tensión y ansiedad. Los antagonistas de agentes opioides o narcóticos resultan de especial interés debido a su potencial para atenuar el reforzamiento positivo que se observa en los fumadores. Se ha estudiado la naltrexona contra placebo para evaluar su potencial utilidad en el tratamiento del tabaquismo. Sin embargo, en un metaanálisis reciente

en el que se recogió la información de cuatro ensayos clínicos no se logró demostrar utilidad de este medicamento en el tratamiento del tabaquismo.<sup>46</sup>

- Bloqueadores de receptores endocannabinoides

El sistema endocanabinoide modula la neurotransmisión sináptica central y periférica y forma parte de vías cerebrales relacionadas con el desarrollo de conductas adictivas, regulación central del peso corporal y función del tejido adiposo del cuerpo.<sup>39</sup> La administración simultánea de cantidades por debajo del umbral de agonistas canabinoides en conjunto con nicotina produce efectos similares a la recompensa y placer observados en el reforzamiento positivo de la conducta de fumar. En apoyo a lo anterior, se ha observado que el uso crónico de nicotina aumenta los valores de endocannabinoides en la región mesolímbica del cerebro,<sup>47</sup> y se ha comprobado que el sistema endocanabinoide se encuentra activado e incrementado en modelos animales de obesidad y abuso de nicotina. El rimonabanto constituye un ejemplo de este grupo de sustancias; se trata de un bloqueador del receptor 1 del sistema endocanabinoide (CB1).<sup>47</sup> Los resultados de estudios de fase 3 demostraron que el rimonabanto muestra eficacia en el tratamiento de la obesidad, dislipidemia y diabetes asociada con obesidad, previene el aumento de peso que sigue al abandono del tabaco y se sugiere que podría ser de utilidad como un medicamento de prescripción para dejar de fumar. En estudios preclínicos se sugiere que el rimonabanto reduce la autoadministración de nicotina, el recambio de dopamina en el núcleo accumbens y atenúa la conducta de búsqueda de nicotina en modelos animales.<sup>48</sup> Hasta el momento los resultados no han sido concluyentes. Su empleo como medicamento para el tratamiento del tabaquismo aún carece de autorización en todos los países.<sup>48,49</sup>

- Vacunas e inmunomoduladores

El empleo de vacunas o, mejor dicho, de moléculas inmunomoduladoras promete ser un área de desarrollo futuro en el campo de las adicciones. Estos medicamentos reducen el recambio de dopamina del sistema mesolímbico cerebral, específicamente en el núcleo accumbens, por lo que se supone que podrían reducir la conducta de búsqueda de nicotina después de la administración de nicotina en sujetos adictos. El mecanismo por el cual se logra el efecto es estimulando la producción de anticuerpos contra un conjugado proteínico que contiene nicotina; la presencia de los anticuerpos limita la cantidad de nicotina que penetra en el cerebro, con lo cual se reduce la respuesta psicofarmacológica a la nicotina.

Los compuestos estudiados hasta el momento muestran adecuada tolerancia y eficacia, pero el aumento de los títulos de anticuerpos provocado por el tratamiento muestra variaciones entre los individuos muy amplias y se consideran de corta duración. Aunque el empleo de sustancias inmunomoduladoras que regularan la acción psicofarmacológica de la nicotina resulta factible, parece poco probable que puedan ser utilizadas como estrategia terapéutica de primera línea.<sup>49-52</sup>

- Clonidina

La clonidina, un agente agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, es conocida de tiempo atrás porque se emplea para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.<sup>53</sup> También se ha observado que actúa en el SNC y puede reducir los síntomas de abstinencia de varias conductas adictivas entre las que se incluye a la nicotina.<sup>54</sup> El empleo de clonidina puede incrementar las probabilidades de abstinencia a mediano y largo plazo con una *RM* de 1.89 (*IC95%* 1.30-2.74). A pesar de ser un medicamento útil para el tratamiento del tabaquismo, la clonidina se acompaña de una prevalencia elevada de efectos adversos relacionados con la dosis del medicamento, en especial boca seca y sedación.<sup>55</sup>

- Desarrollo de nuevas moléculas

En estos momentos se encuentran en desarrollo diversas moléculas que tratan de contrarrestar los efectos perniciosos del consumo crónico de tabaco. Dentro de tales sustancias se encuentran inhibidores de la monoaminoxidasa, medicamentos que interfieren selectivamente con los receptores colinérgicos nicotínicos diferentes de la vareniclina, medicamentos que interfieren con receptores de dopamina, glutamato y ácido gammaaminobutírico.<sup>56,57</sup> Debido a que se trata de moléculas en desarrollo, por el momento resulta prematuro aventurar cuál será su desempeño en materia de eficacia, efectividad y seguridad.

#### *Tratamiento psicológico de la adicción a la nicotina*

##### Estrategias conductuales

- Consejo médico

El consejo médico es la herramienta disponible más simple con la que el médico cuenta para influir de manera decisiva en un fumador para que deje de fumar.<sup>58</sup> Sin embargo, sólo 35% de los médicos se ocupa en proporcionar consejo a la mayoría de los pacientes fumadores que hace cuando menos una visita anual a un médico

o a un odontólogo. Se sabe que la recomendación del médico incrementa el número de fumadores que dejan de fumar de 2 a 4% (*RM* 1.74, *IC95%* 1.48-2.05)<sup>58,59</sup> y también se sabe que el consejo médico intensivo es mejor que el consejo médico mínimo (*RM* 1.44, *IC95%* 1.24-1.67).<sup>59</sup> Se ha observado que la participación del médico u otros profesionales de la salud incrementa las probabilidades de éxito hasta 2.5 veces más en comparación con no hacer nada cuando se atiende a pacientes fumadores.<sup>58-60</sup>

Para los pacientes fumadores que definitivamente no están interesados en dejar de fumar, la participación del médico como promotor de la salud no queda cancelada del todo. En principio, en este grupo no se obtiene éxito a menos que se modifique la actitud.

- Terapia psicológica de grupo

Constituye un método de psicoterapia cuyo objetivo es enseñar a los pacientes a pensar de manera racional.<sup>61</sup> La terapia de grupo se basa en la utilización de herramientas de apoyo cognitivo-conductual encaminadas a modificar la percepción y las actitudes del paciente hacia el cigarrillo y sus efectos nocivos. Habitualmente la terapia se proporciona en grupos de apoyo que se reúnen en forma periódica por espacio de cuatro a seis semanas en combinación con tratamiento farmacológico con sustitutos de nicotina.<sup>61</sup> Con esta modalidad de tratamiento se logra una abstinencia anual de 20 a 35%. La terapia psicológica individual ha mostrado ser una herramienta eficaz para lograr la abstinencia de la nicotina a mediano plazo; comparado con la atención estándar en consulta ambulatoria, la terapia individual mostró una *RM* de 1.56 (*IC95%* 1.32-1.84). No se observan diferencias entre el consejo individual breve e intervenciones individuales más intensivas.<sup>62</sup> En una revisión sistemática,<sup>63</sup> se observó que la terapia grupal se asocia con un aumento en la tasa de abandono del tabaquismo con una *RM* de 2.04 (*IC95%* 1.60-2.60). De la misma manera, se observa que la terapia psicológica en grupo es más efectiva comparada con grupos que no reciben ningún tipo de intervención, con una *RM* de 2.17 (*IC95%* 1.42-3.45). En esta revisión sistemática no se demostró que la terapia de grupo fuera más efectiva, o de menor costo, que las intervenciones individuales de similar intensidad. Una de las desventajas es el tiempo que se invierte y el costo del tratamiento, que puede ser considerable; existe variabilidad en el grado de aceptación por parte de los pacientes hacia este tipo de tratamiento. De acuerdo con Stead y Lancaster,<sup>63</sup> la terapia psicológica de grupo es superior a las estrategias de autoayuda y a intervenciones de menor intensidad. En México se ha evaluado el éxito a corto y mediano

plazo de la terapia psicológica para dejar de fumar y se observaron buenos resultados. Al final de las sesiones de terapia de grupo, 83% de los pacientes se mantiene en abstinencia, en tanto que el seguimiento a 12 meses mostró que la tasa de abstinencia se ubica en 35 por ciento.<sup>64</sup>

- Material de autoayuda

Muchos fumadores dejan de fumar sin necesidad de recurrir a ningún tipo de ayuda profesional. La incorporación de materiales que provean información puede ser de utilidad para lograr intentos exitosos para dejar de fumar. Existen diversos estudios en la literatura que señalan la utilidad de este tipo de materiales de autoayuda. Si se comparan materiales de autoayuda genéricos contra ningún tipo de intervención se observa una *RM* para lograr abstinencia de 1.24 (*IC95%* 1.07-1.45). Los materiales diseñados específicamente para el perfil del fumador que toman en cuenta las características individuales de los fumadores muestran superioridad si se los compara con los materiales genéricos, con una *RM* de 1.42 (*IC95%* 1.26-1.61). Parte del efecto observado puede deberse al contacto adicional entre el paciente y el equipo de salud.<sup>65</sup>

- Terapia aversiva

El razonamiento para utilizar la terapia aversiva como recurso para el tratamiento del tabaquismo radica en acoplar los estímulos placenteros de la nicotina en el SNC con los efectos negativos por saturación de los receptores con la finalidad de abolir los deseos de fumar.<sup>66</sup> De manera inmediata a las sesiones de tratamiento, se observa que el uso de la terapia aversiva aumenta las probabilidades de abstinencia con una *RM* de 1.98 (*IC95%* 1.36-2.9). Sin embargo, vale la pena aclarar que la mayoría de los estudios realizados hasta el momento adolecen de deficiencias metodológicas, por lo que la información debe tomarse con cautela.<sup>67</sup>

Otras modalidades de tratamiento, como la acupuntura, terapia láser, hipnosis, acupresión o electroestimulación, han mostrado resultados inconsistentes, por lo que su uso no se recomienda para el tratamiento de la adicción a la nicotina.<sup>68</sup>

Comparación de los diferentes métodos para dejar de fumar

En el cuadro I y en la figura 1 se muestra una comparación de las diferentes modalidades de tratamiento en términos de *RM* para mantener abstinencia a mediano y largo plazo. Como se puede observar, prácticamente

Cuadro I

## UTILIDAD DE DIFERENTES MÉTODOS PARA DEJAR DE FUMAR

Método	<i>RM</i> ( <i>IC95%</i> )
Vareniclina vs. placebo*	3.22 (2.43-4.27)
Vareniclina vs. bupropión*	1.66 (1.28-2.16)
Citisinga*	1.77 (1.30-2.40)
Bupropión‡	1.94 (1.72-2.19)
Nortriptilina‡	2.34 (1.61-3.41)
TRN en general§	1.78 (1.60-1.99)
Aerosol nasal#	2.35 (1.63-3.38)
Chicle de nicotina de 2 mg§	1.60 (1.37-1.86)
Inhalador de nicotina#	2.14 (1.44-3.18)
Tabletas vía oral o sublingual#	2.05 (1.62-2.59)
Parches de nicotina§	1.63 (1.41-1.89)
Clonidina&	1.89 (1.30-2.74)
Acetato de plata&	No se encontró beneficio
Consejo médico°	1.74 (1.48-2.05)
Autoayuda simple	
vs. ninguna intervención	1.24 (1.07-1.45)
vs. autoayuda personalizada	1.42 (1.26-1.61)
vs. manual estándar™	1.36 (1.13-1.64)
Terapia aversiva&	1.98 (1.36-2.90)
Apoyo de pareja	
(esposa, pareja, amigo, socio, etc.)&	1.08 (0.81-1.44)
Terapia grupal en general	2.04 (1.60-2.60)
vs. no intervención°	2.17 (1.42-3.45)
Consejo individualº	1.56 (1.32-1.84)
Acupuntura	No se encontró beneficio
Hipnosis	No se encontró beneficio
Medios masivos	Las evidencias no son concluyentes
Ejercicio	Se requiere más investigación

\* Tomado de la referencia 27

‡ Tomado de la referencia 41

§ Tomado de la referencia 34

# Tomado de la referencia 31

& Tomado de la referencia 15

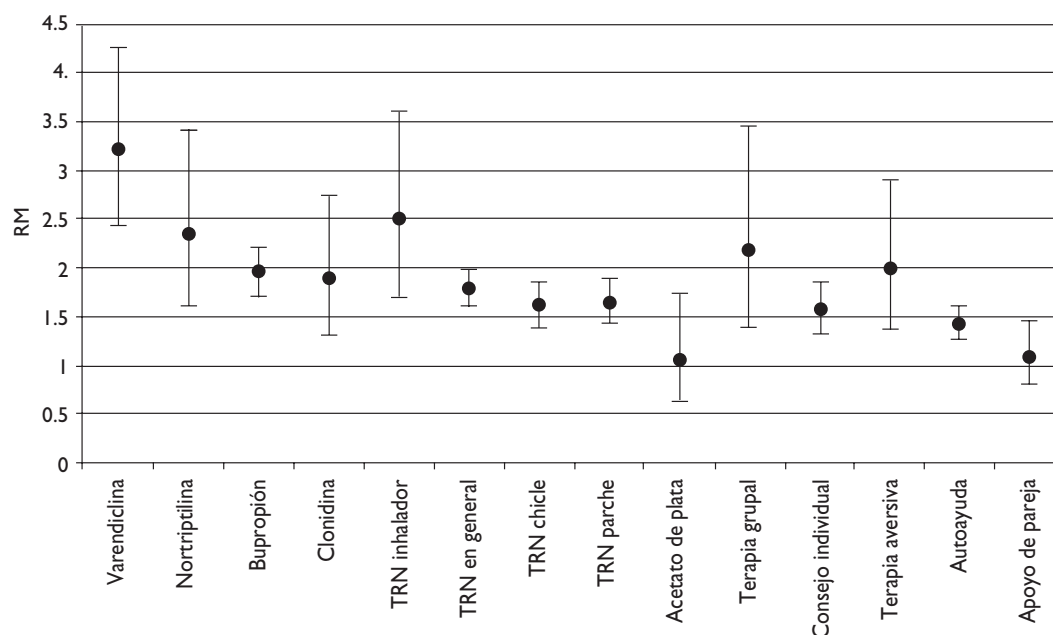
° Tomado de la Referencia 56

™ Tomado de la referencia 62

º Tomado de la referencia 60

° Tomado de la referencia 59

todos los métodos de tratamiento con los que se cuenta en el presente muestran eficacia para lograr la abstinencia a mediano y largo plazo, en especial cuando se les compara con placebo. Destacan la vareniclina, bupropión, nortriptilina, así como las diferentes modalidades



**FIGURA 1. RAZÓN DE PROBABILIDAD  $RM$  PARA LOGRAR LA ABSTINENCIA A MEDIANO Y LARGO PLAZO, SEGÚN DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO PARA TABAQUISMO**

de TRN y la terapia psicológica, en particular cuando se combina con el tratamiento farmacológico.

Después de un intento exitoso para dejar de fumar, se observa que un buen número de sujetos recaen en los siguientes 12 meses. La tasa de abstinencia es alta al principio, pero declina con el tiempo, hasta llegar a 20-40% en 1 año, en cualquiera de los mejores programas antitabaco que se quiera analizar. En el momento actual no existen modalidades de tratamiento que puedan garantizar el éxito a largo plazo, y más allá de lo que se ha presentado en el presente documento la mayoría de los programas incluye el desarrollo de habilidades por parte de los pacientes para identificar y resolver situaciones que potencialmente pongan al paciente en riesgo de una recaída; sin embargo, cabe reconocer que dichas estrategias no han mostrado utilidad.<sup>69</sup> Una recaída, sin embargo, no debe considerarse una falla definitiva, ya que la mayoría de los que dejaron de fumar para siempre lo consiguieron después de varios intentos.

## Referencias

1. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: A Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service. PHS Publication No. 1103, 1964.
2. Guindon GE, Boisclair D. Tendencias pasadas, presentes y futuras del consumo de tabaco. Organización Panamericana de la Salud. Documento salud pública de México / vol.49, suplemento 2 de 2007

3. Wilkings N, Yürekli A, Hu-Te H. Análisis Económico de la demanda de Tabaco. Organización Panamericana de la Salud. Banco Mundial. Washington DC: OPS, 2004:126.
4. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006;74(2):262-271.
5. Mc Ewen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of smoking cessation. A guide for counselors and practitioners. Blackwell Publishing 2006:35.
6. Prochaska JO, DiClemente CC. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390-395.
7. DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:295-304.
8. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000;283:3244.
9. West R. Time for change: putting the transtheoretical (stages of change) model to rest. *Addiction* 2005;100:1036-1039.
10. Willemsen MC, Wiebing M, van Erst A, Zeeman G. Helping smokers to decide on the use of efficacious smoking cessation methods: a randomized controlled trial of a decision aid. *Addiction* 2006;101(3):441-449.
11. West R. Assessment of dependence and motivation to stop smoking. *BMJ* 2004;328:338-339.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) American Psychiatric Association, 1994.
13. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG et al. American Psychiatric Association practice guideline for treatment of patient with nicotine dependency. *Am J Psychiatry* 1996;153(Suppl):S1.
14. Sansores RH, Ramirez-Vengas A, Espinosa-Martínez M, Sandoval RA. Tratamientos para dejar de fumar disponibles en México. *Salud Publica Mex* 2002;44 supl 1:S116-S124.



15. Regalado-Pineda J, Sansores-Martínez R, Buitrago G, eds. Guías Mexicanas para el Tratamiento del Tabaquismo. *Rev Soc Mex Neumol Cir Tor* 2005;Supl 2.
16. Shoaib M, Schindler CW, Goldberg SR. Nicotine self-administration in rats: strain and nicotine pre-exposure effects on acquisition. *Psychopharmacology* 1997;129:35-43.
17. Henningfield D, Goldberg SR. Nicotine as reinforcer in human subjects and laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:989-992.
18. Corrigal WA, Cohen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994;653:278-284.
19. Tapper AR, McKinney SL, Nashimi R et al. Nicotine activation of alpha 4\* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004;306:1029-1032.
20. Oncken C, González D, Nides M, Rennard S, Watsky E, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-1577.
21. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, et al. Pharmacological profile of the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007;52:985-994.
22. Gonzalez D, Rennard SJ, Nides M, Oncken C, Azoulay S, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor partial agonist, vs sustained release Bupropion and Placebo for Smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-54.
23. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Williams KE, Billing CB, et al. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs Placebo or sustained-release Bupropion for smoking cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
24. Tonstand S, Tonessen P, Hayek P, Williams KE, Billing CB, et al. Effect of maintenance therapy with Varenicline on Smoking Cessation. *JAMA* 2006;296:64-71.
25. Williams KE, Reeves K, Billing CB, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of Varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Op* 2007;23:793-801.
26. Nides M, Oncken C, González D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-1568.
27. Cahill K, Stead JF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1).
28. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000031.
29. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423.
30. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195.
31. Jorenby DE, Leischow SSJ, Nides MA, Rennard SJ, Jonson JAA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-691.
32. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2004;164:1797-1803.
33. Shiffman S, West R, Gilbert D. Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine Tob Res* 2004;6(4):599-614.
34. Stapleton JA, Russell MAH, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, et al. Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 1995;90:31-42.
35. Glover ED, Sachs DPL, Stitzer ML, et al. Smoking cessation in highly dependent smokers with 4 mg nicotine polacrilex. *Am J Health Behavior* 1996;20:319.
36. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3 2004.
37. Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993;269:1268-1271.
38. Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999;159:2033.
39. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006;6:300-315.
40. Henningfield JE. Nicotine medication for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995;333:1196-1203.
41. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28:113.
42. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. Nicotine replacement for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-995.
43. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-1431.
44. Mahmarian JJ, Moye LA, Nasser GA, et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:125.
45. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *JAMA* 1991;266:3174-3177.
46. David S, Lancaster T, Stead LF, Evins AE. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003086.
47. Cohen C, Kodas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81(2):387-395.
48. Tonstand S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(2):156-62.
49. Fagerstrom K, Balfour DJ. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(2):107-116.
50. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de Vos A et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(5):456-467.
51. Hasman A, Holm S. Nicotine conjugate vaccine: is there a right to a smoking future? *J Med Ethics* 2004;30(4):344-345.
52. Bunce CJ, Loudon PT, Akers C, Dobson J, Wood DM. Development of vaccines to help treat drug dependence. *Curr Opin Mol Ther* 2003;5(1):58-63.
53. Crassous PA, Denis C, Paris H, Senard JM. Interest of alpha-2-adrenergic agonists and antagonists in clinical practice: background, facts and perspectives. *Curr Top Med Chem* 2007;7(2):187-194.
54. Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Kiortsis D, Dimicco P, Kostoula OK, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59(5):562-570.
55. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000058.
56. Harris DS, Anthenelli RM. Expanding treatment of tobacco dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7(5):344-351.
57. Graul AI, Prous JR. Executive summary: nicotine addiction. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(6):419-425.
58. Smoking and health: a physician's responsibility. A statement of the joint committee on smoking and health. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Society of Respiratory,

- Canadian Thoracic Society, European Respiratory Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Eur Respir J* 1995;8:1808.
59. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(18):CD000165.
60. Willemsen MC, Wiebing M, van Emst A, Zeeman G. Helping smokers to decide on the use of efficacious smoking cessation methods: a randomized controlled trial of a decision aid. *Addiction* 2006;101(3):441-449.
61. Ellis A, Abrahams E. *Terapia Racional Emotiva (TRE)*. México: Pax, 1983.
62. Lancaster T. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001292.
63. Stead LF, Lancaster T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001007.
64. Sansores-Martínez RH, Córdoba-Ponce MP, Espinosa-Martínez M, Herrera-Kiengerher L, Ramírez-Venegas A, et al. Evaluación del programa cognitivo-conductual para dejar de fumar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Inst Nal Enf Resp* 1998;11:29-35.
65. Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. Self-help interventions for smoking cessation.
66. Juliano LM, Houtsmuller EJ, Stitzer ML. A preliminary investigation of rapid smoking as a lapse-responsive treatment for tobacco dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14(4):429-438.
67. Hajek P, Stead LF. Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000546.
68. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD000009.
69. Lancaster T, Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis MJ. Prevention of relapse after quitting smoking: a systematic review of trials. *Arch Intern Med* 2006;166(8):828-835.