

## **Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico**

Iñaki Lekuona Goya, Alberto Salcedo Arruti, Miren Morillas Bueno y Juana Umbaran Sánchez

Servicio de Cardiología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud. Galdácano. Vizcaya. España.

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica con frecuentes recidivas y la primera causa de muerte evitable en el mundo. Es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica coronaria y no coronaria. Los cardiólogos hemos sido muy sensibles al control de otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipemia, pero nos hemos preocupado poco del tratamiento del hábito tabáquico. Por lo tanto, debemos esforzarnos mucho más para conseguir una reducción del consumo de tabaco en nuestros pacientes. En esta revisión analizamos la relación entre tabaco y enfermedad vascular y, con base en nuestra experiencia, describimos las bases del abordaje y el tratamiento del hábito tabáquico, resaltando la capacidad real que tenemos de deshabituarnos, al menos, a una tercera parte de los pacientes.

**Palabras clave:** *Enfermedad arterial periférica. Tabaquismo. Adicción. Deshabituación. Nicotina. Bupropión. Vareniclina.*

### **Smoking and Non-Coronary Arterial Disease. Interventions for Promoting Smoking Cessation**

Smoking is addictive and smokers who have stopped frequently return to the habit. It is the principal preventable cause of death worldwide and one of the main risk factors for the development of both coronary and non-coronary atherosclerotic vascular disease. Cardiologists have been very careful about controlling other cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension, but have been less concerned about promoting smoke cessation. We should, therefore, make a much greater effort to reduce tobacco consumption among our patients. This article contains a review of the relationship between smoking and vascular disease and, based on our own experience, we describe the fundamentals of how we approach and treat tobacco addiction, while highlighting the real potential we have to help at least one-third of our patients to break the habit.

**Key words:** *Peripheral arterial disease. Smoking. Addiction. Smoke cessation. Nicotine. Bupropion. Varenicline.*

### **INTRODUCCIÓN**

A pesar de la disminución de la prevalencia en el consumo de tabaco en las últimas décadas (el 50% a mediados de los años sesenta), ésta se sitúa actualmente en el 30% de la población. Se estima que hay en el mundo más de mil millones de personas que fuman, lo que representa una tercera parte de las personas de más de 15 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaco causa más de 10 millones de muertes al año. En España cada día fallecen 150 fumadores afectados por las enfermedades asociadas al consumo de tabaco: cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular. El consumo de tabaco tiene impacto en todas las fases de la aterosclerosis, desde las más iniciales, que conducen a la disfunción endotelial, hasta los eventos clínicos agudos. Tanto la exposición ambiental (pasiva) como la activa predisponen a la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Los datos clínicos y experimentales refuerzan la hipótesis de que el consumo de tabaco incrementa la inflamación, la trombosis, la oxidación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el estrés oxidativo<sup>2</sup>.

Se considera que el consumo de tabaco es el factor de riesgo cardiovascular de enfermedad periférica prevenible, tanto en varones como en mujeres<sup>3</sup>. La relación entre tabaquismo y enfermedad arterial periférica (EAP) es incluso más fuerte que entre tabaquismo y enfermedad coronaria. El diagnóstico de EAP en fumadores se realiza unos 10 años antes que en no fumadores<sup>4</sup>. Las cifras comunicadas de amputaciones de extremidades inferiores de pacientes con EAP que fuman duplican las de personas que no han fumado nunca<sup>4</sup>.

La relación entre tabaco y EAP fue reconocida ya a comienzos del siglo XX, en concreto en 1911,

Correspondencia: Dr. I. Lekuona-Goya.  
Servicio de Cardiología. Hospital de Galdakao-Usansolo.  
Barrio Labeaga, s/n. Galdácano. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: inaki.lekuonagoya@osakidetza.net

## ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.  
EAP: enfermedad arterial periférica.  
FDA: Food and Drug Administration.  
IC: intervalo de confianza.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
OR: *odds ratio*.  
ppm: partículas por millón.  
t-PA: activador del plasminógeno.  
TSN: tratamiento sustitutivo con nicotina.

cuando Erb comunicó que la claudicación intermitente era 3 veces más común en fumadores y 6 veces más frecuente cuando se trataba de fumadores importantes<sup>5</sup>. En una revisión sistemática de la literatura realizada en 2004, se concluye que el tabaquismo es un potente factor de riesgo de EAP, con una importante y constante relación dosis-respuesta, y que este riesgo persiste incluso en ex fumadores<sup>6</sup>.

El tabaquismo es una enfermedad crónica de carácter adictivo en la que se recae durante su evolución; es la primera causa de muerte evitable en el mundo. Todos los profesionales sanitarios están obligados a diagnosticar y tratar correctamente a los fumadores para ayudarles a dejar de serlo<sup>7,8</sup>. Esto adquiere aún mayor relevancia en el paciente que ha contraído enfermedad cardiovascular, ya que es de crucial importancia para controlar su progresión y sus complicaciones. Todas las guías de recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo<sup>9-12</sup> coinciden en considerar que el tratamiento es diferente para cada fumador y depende de la motivación que éste tenga para abandonar del consumo de tabaco. Los fumadores que estén dispuestos a realizar un intento serio para dejar la adicción deben recibir dos tipos de intervenciones: conductual, para combatir la dependencia psíquica, y farmacológica, para aliviar la dependencia a la nicotina. Esta recomendación tiene un grado de evidencia A<sup>9-13</sup>.

El objetivo de esta revisión es, en esencia, dar a conocer las intervenciones para ayudar al abandono del hábito tabáquico.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El tabaquismo se relaciona con la enfermedad vascular periférica, pues favorece el desarrollo de la aterosclerosis en la aorta, las carótidas y las arterias de las extremidades inferiores, que da lugar a la claudicación intermitente y progresa a isquemia en reposo, ulceración y gangrena<sup>14</sup>. Las sustancias directamente relacionadas con el progreso de las lesiones vasculares son el monóxido de carbono (CO) y la

nicotina<sup>10,15,16</sup>. El CO en la sangre se une a la hemoglobina y da lugar a la carboxihemoglobina, que desplaza las moléculas de O<sub>2</sub>, con lo que se reduce su concentración y se produce la consiguiente hipoxemia. La hipoxemia modifica los sistemas enzimáticos que regulan la respiración celular y favorece la disfunción endotelial y el desarrollo precoz de la aterosclerosis.

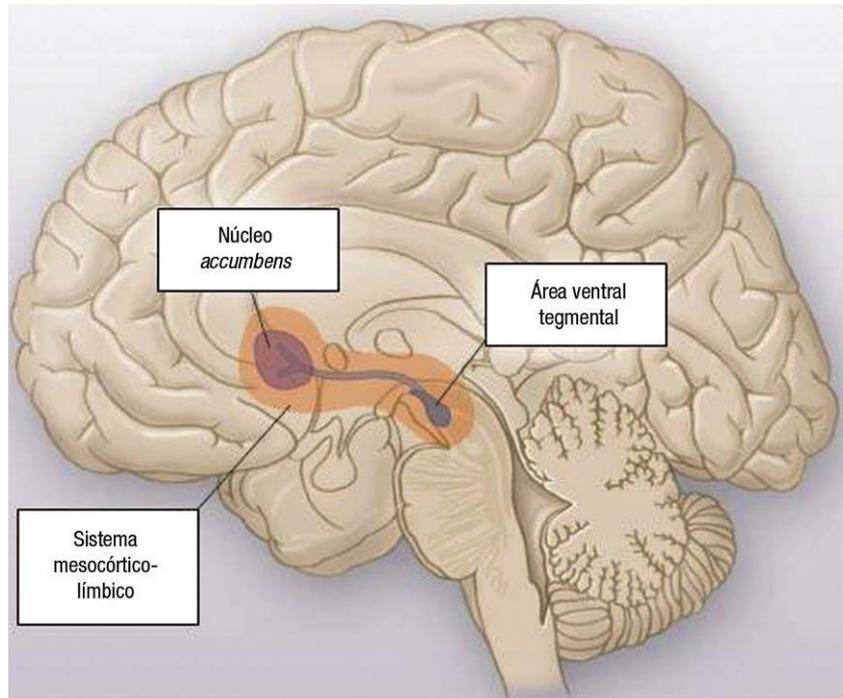
La nicotina es el principal alcaloide del tabaco y es lo que determina la dependencia. Su absorción a través de la vía aérea y los alvéolos pulmonares es rápida, por lo que alcanza concentraciones elevadas en sangre.

La acción del tabaco sobre el árbol vascular se produce al principio dando lugar a disfunción endotelial. El consumo de tabaco favorece el desarrollo de la placa de ateroma en todos los estadios de su evolución hasta el evento agudo.

La disfunción endotelial se encuentra ya en fumadores jóvenes asintomáticos. Es un marcador precoz de daño vascular y se relaciona de forma directa con la cantidad de tabaco consumida. El tabaco produce alteraciones de la estructura de las células endoteliales, lo que ocasiona cambios en su función. Las dos principales sustancias sintetizadas por el endotelio, el NO y la prostaciclina, que tienen acciones vasodilatadoras, antiaterogénicas e inhibidoras de la agregación plaquetaria y reducen la migración de los leucocitos hacia el músculo liso vascular, disminuyen su concentración. Por otra parte, se incrementa la síntesis de endotelina, que es un potente vasoconstrictor con efectos opuestos a los del NO.

El humo del tabaco contribuye a la disfunción endotelial favoreciendo el aumento de la concentración y el depósito de moléculas de cLDL, que en su proceso de oxidación producen daño endotelial. Además, la nicotina promueve el aumento de leucocitos, la adhesión y la migración celular a través del endotelio disfuncionante, lo que favorece el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. El aumento de la adhesión y la agregación plaquetarias, el incremento de fibrinógeno y la disminución de la concentración de plasminógeno<sup>12-14</sup>, la reducción de la disponibilidad de oxígeno y el vasospasmo arterial que el tabaco produce favorecen la disfunción del endotelio.

Los pacientes fumadores que sufren EAP pueden presentar alteraciones en los sistemas de coagulación, así como anomalías reológicas. Se puede encontrar aumentos del factor de Von Willebrand, el dímero D, la fibrina, el fibrinopéptido A y la actividad del inhibidor del plasminógeno, con alteración de la fibrinólisis y mayor liberación de t-PA. También se ha observado más reactividad y agregabilidad plaquetarias, así como un aumento de la viscosidad y del fibrinógeno. El tabaco estimula los



**Fig. 1.** La interacción de la nicotina con receptores nicotínicos de la acetilcolina situados en el sistema mesocorticolímbico es fundamental para el desarrollo de la dependencia. Tomada de Hays et al<sup>42</sup>.

leucocitos a producir una proteinasa que induce la síntesis de interleucina 6 en el hígado y es el principal estimulador de la síntesis de fibrinógeno. La relación entre la gravedad de la EAP y la concentración de fibrinógeno es proporcional a la cantidad de tabaco consumido<sup>14,20,21</sup>.

El tabaquismo se relaciona con cambios en el metabolismo de los lípidos, que se caracteriza por aumento de la concentración de colesterol total, cLDL, colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y triglicéridos, así como reducción de las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Estos cambios podrían estar relacionados con el aumento de catecolaminas en plasma producido por el tabaco, lo que podría favorecer el desarrollo de la placa de aterosoma.

El tabaquismo potencia el efecto de otros factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus.

Por lo tanto, podemos afirmar que el tabaco favorece el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas en el lecho arterial periférico actuando tanto de forma directa como mediada por distintos factores de riesgo cardiovascular<sup>14</sup>.

## **BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN POR LA NICOTINA**

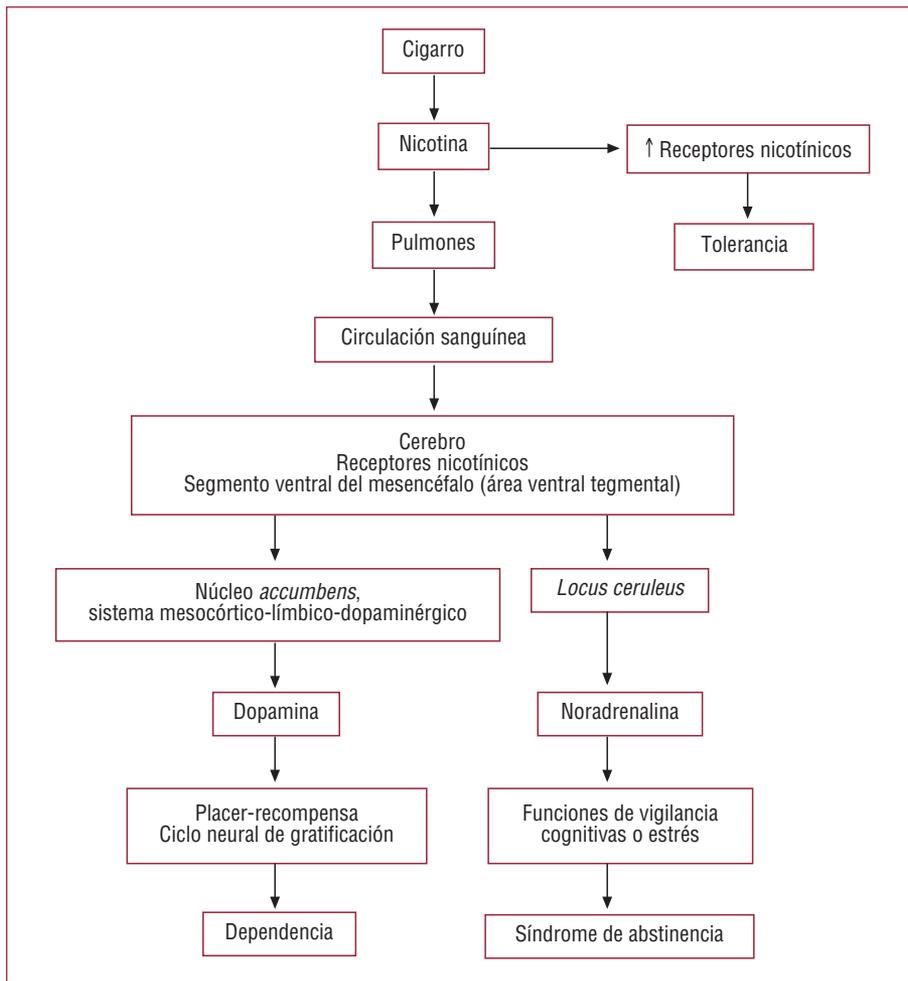
Después de consumir un cigarrillo, que contiene 0,5-1 mg de nicotina, alrededor del 25% de esta sustancia llega al cerebro en los siguientes 15 s, se so-

mete a metabolismo hepático y tiene una vida media de 2 h, aproximadamente. La nicotina circulante ejerce su acción al activar los receptores de tipo nicotínico ubicados en diversas áreas del sistema nervioso central y periférico. En la actualidad se conocen 16 variantes de receptores nicotínicos de acetilcolina, pero los más numerosos están formados por las subunidades alfa 4, beta 2, alfa 7. La nicotina en el sistema nervioso central ejerce su acción sobre receptores acetilcolinérgicos situados en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo (fig. 1)<sup>15</sup>.

La estimulación de estos receptores por la nicotina conduce a un incremento de la liberación de dopamina en el sistema límbico y el núcleo *accumbens* (fig. 2). Esta respuesta es la causa del estado de recompensa y placer<sup>16</sup>. Por otro lado, cuando la nicotina estimula el *locus ceruleus* podría mejorar algunas funciones intelectuales y, al mismo tiempo, reducir las reacciones de estrés, lo que proporcionaría una impresión de seguridad y relajación en situaciones críticas.

Continuar fumando hace que el exceso de nicotina, aun cuando muchos receptores nicotínicos estén ocupados, produzca un incremento de los receptores en las neuronas del fumador, fenómeno conocido con el nombre de *up-regulation*<sup>17</sup>, lo que produce dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia.

También podemos afirmar que el suministro continuo de nicotina mediante el consumo de cigarrillos produce lesiones orgánicas en las neuronas del



**Fig. 2.** Esquema explicativo de las alteraciones neurobiológicas producidas por la nicotina en el mesencéfalo que conducen a la adicción.

área tegmental ventral del mesencéfalo, lo que conlleva un incremento en el número y la función de los receptores nicotínicos. Estas lesiones convierten al fumador en dependiente de la nicotina y esta dependencia produce alteraciones físicas y psíquicas propias del síndrome de abstinencia. Esto explicaría gran parte de las conductas asociadas a la adicción a la nicotina, como el consumo compulsivo o centrar prácticamente toda la actividad en torno a su consumo con abandono de otras tareas<sup>18</sup>.

La adicción al tabaco no es sólo química o física, sino también psicológica y social. La dependencia psicológica es compleja porque depende de la personalidad, la familia, el trabajo y una cantidad enorme de conductas del ser humano, que no necesita esconderse para fumar porque está protegido culturalmente. Con el cigarrillo se festeja, se disfruta, se seduce, se calma el nerviosismo, etc. El cigarrillo se incorpora al fumador y forma parte de sus gestos y costumbres, se hace del fumar un estilo de vida. Es notable observar los síntomas que se presentan en el fumador con el solo hecho de imaginar que no se va a fumar, similares al síndrome de abstinencia.

Fumar, si bien es un hábito social, es fundamentalmente una adicción porque cumple con los criterios específicos que definen las adicciones, como son la tolerancia, la dependencia, la compulsión y la abstinencia. La diferencia con otras adicciones es que el tabaquismo es socialmente permitido, su consumo es legal y forma parte de las costumbres instaladas. La dependencia social se sustenta en bases culturales, en la difusión masiva de la publicidad y en razones económicas para la industria y el Estado.

## ABORDAJE Y TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

El abordaje clínico del tabaquismo es una labor que compete a todos los profesionales sanitarios y en todos los niveles asistenciales. Ayudar a los fumadores a dejar de fumar y hacerlo cuanto antes es el reto más importante de salud pública al que nos enfrentamos en los países occidentales, en los que hoy el tabaco es la primera causa evitable de morbilidad. Hacerlo de una forma eficiente y garantizar la equidad para todos los fumadores es una

necesidad y una obligación profesional y ética. Las causas por las que se demora el abordaje de este problema, a pesar de las incuestionables evidencias que desde hace muchos años se nos han ofrecido, son complejas. Cuando la OMS definió el tabaquismo como una epidemia que se transmite a través de la publicidad, en la que las industrias tabaqueras invierten miles de millones todos los años, ya nos ofrecía una primera pista<sup>19</sup>. Sin duda, el tabaquismo es un problema sociosanitario que implica a muchos otros sectores, además del asistencial, pero eso no nos exime de la responsabilidad de abordarlo y, para ello, implicarnos en el aprendizaje de su manejo, como lo hemos hecho en las últimas décadas con todos los demás factores relacionados con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

### Aspectos prácticos en la consulta

En la práctica, en apenas 10 min debe realizarse una aproximación básica que sigue el sistema de la historia clínica. Se debe recoger los antecedentes personales y todos los antecedentes patológicos que pudieran suponer una contraindicación para alguno de los tratamientos que pudieran instaurarse, así como todos los fármacos que el paciente consume habitualmente, para estar seguros de la inexistencia de interacciones farmacológicas, preguntando de forma específica si el paciente sufre diabetes mellitus, epilepsia, enfermedades psiquiátricas o insuficiencia renal avanzada o cursa embarazo.

Es fundamental realizar una historia del consumo de tabaco: fecha de comienzo, cantidades consumidas, intentos de abandono previos y causas de las recaídas y una historia del entorno (fumadores entre los que conviven con el paciente, en su entorno laboral y entre sus amistades). Resulta de gran trascendencia averiguar el grado de dependencia y la motivación por el cambio. La motivación sería el conjunto de razones y estímulos que inducen al fumador a intentar abandonar el consumo de tabaco. Se utiliza una serie de cuestionarios, como el diagnóstico de fase de Prochaska et al<sup>20</sup>, el test de motivación del Hospital Henri Mondor de París<sup>21</sup> y el de Richmond<sup>22</sup>.

La dependencia se refiere a los estados de empleo repetido de una sustancia y sus patrones de consumo; se utiliza el test de Glover Nilsson<sup>23</sup> para la dependencia conductual y el test de Fagerström<sup>24</sup> para la dependencia química.

Un alto nivel de motivación, mayor edad, bajo nivel de dependencia, alto nivel socioeconómico, menor tiempo con fumadores y autoconfianza serán valiosos predictores de cesación tabáquica.

La utilización de coxímetros para medir el CO en el aire espirado no es imprescindible, pero resulta de utilidad para el diagnóstico (grado de taba-

quismo, riesgo de enfermedad), pero sobre todo sirve para alentar al fumador, quien observa la caída de las concentraciones de CO si deja de fumar. La coximetría no sólo está en relación con el consumo, sino con la forma de fumar (profundidad, número de caladas). Se mide en número de partículas por millón (ppm). El fumador tiene cifras  $\geq 10$  ppm y los no fumadores,  $\leq 6$  ppm<sup>25</sup>.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

### Abordaje psicológico del paciente fumador

#### *El consejo breve*

Debemos insistir en la necesidad de realizar intervenciones más o menos breves en el ámbito de la asistencia clínica diaria. El denominado «consejo médico estructurado», conocido como intervención breve y resumido en el modelo de las «cinco aes» (*Ask, Advice, Asses, Assit, Arrange*), intenta esquematizar lo que debiera hacer todo profesional cuando se enfrenta a un paciente fumador en su consulta: preguntar, registrar, aconsejar, ayudar y seguir al paciente. Distintos estudios han calculado que al menos un 5% de los fumadores que reciben esta simple intervención pueden abandonar el hábito. Esto supondría en España que 500.000 fumadores abandonaran el tabaco cada año<sup>26</sup>. Se ha estimado que la intervención breve sobre tabaquismo tiene una excelente relación coste-efectividad, 30 veces más efectiva que tratar una hipertensión arterial y unas 100 veces más efectiva que tratar una hipercolesterolemia.

#### *La entrevista motivacional*

Fumar cigarrillos es una conducta y abandonar el consumo supone un cambio de esa conducta. Dejar de fumar no supone para el paciente lo mismo que controlar su colesterol, y tampoco para el médico puede serlo. El proceso de cambio requiere la participación activa del paciente. El profesional debe preguntar, escuchar y guiar. ¿Por qué cambian las personas? Las personas cambian por muy diferentes causas y de muy diferentes formas, en función de sus creencias, costumbres y necesidades. En relación con la salud, influye la percepción del riesgo, pero también la percepción de la propia capacidad para el cambio de conducta (autoeficacia).

En general, las personas pasan por diversas etapas en cualquier proceso de cambio. Las seis etapas del proceso de Prochaska y Di Clemente se representan por un círculo de cinco partes con una sexta, la precontemplación, que se sitúa por fuera del círculo. En la figura 3 se muestran en esquema las distintas etapas.

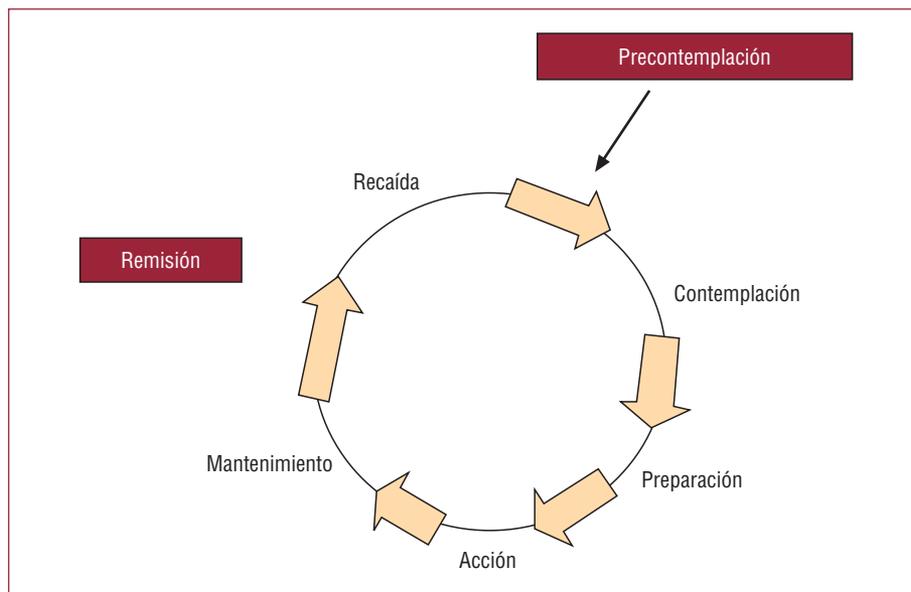


Fig. 3. Etapas del cambio (Prochaska et al<sup>20</sup>).

Las conductas adictivas implican obtención de placer a corto plazo a expensas de un daño a largo plazo. Por ello, la mayoría de los fumadores muestra una conducta ambivalente durante el proceso de cambio. Una intervención ajustada a cada fase de las etapas del cambio favorece el avance del proceso.

### Abordaje farmacológico

#### Tratamiento sustitutivo con nicotina (tabla 1)

Se define como la administración de nicotina por una vía diferente de la del consumo de cigarrillos y en una cantidad suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente para crear dependencia<sup>27</sup>. En nuestro país disponemos de parches, chicles y caramelos como fármacos sustitutivos con nicotina. En estudios realizados en individuos sanos que han utilizado chicles de nicotina durante 5 años, no se han podido demostrar incrementos de enfermedad vascular, tampoco de alteraciones electrocardiográficas, arritmias, angina o muerte súbita en enfermos cardiovasculares que la han utilizado para su cesación tabáquica<sup>28</sup>.

Sus efectos secundarios incluyen, sobre todo, hipersensibilidad dérmica en el caso de los parches y dificultades o problemas dentales en el caso de los chicles. También se han descrito efectos sistémicos, como cefalea e insomnio, que aparecen los primeros 15 días, tienen frecuencia escasa y autolimitada y no suelen obligar a retirar el tratamiento. No se aconseja su uso en presencia de arritmias graves, angina inestable e infarto de miocardio o ACV reciente (menos de 2 semanas).

**Chicle de nicotina.** Piezas de goma de mascar de 2 a 4 mg de nicotina. La *odds ratio* (OR) para la abstinencia es de 1,66 (intervalo de confianza [IC] del 96%, 1,52-1,81). Se recomiendan 4 mg en pacientes de alta dependencia física y se recoge un grado de evidencia A. Es la forma de administración más rápida. Por un lado, puede utilizarse de forma puntual para combatir situaciones de deseo compulsivo intenso (*craving*), y por otro, puede administrarse de forma pautada para conseguir nicotinemias estables. La duración del tratamiento es de 8-12 semanas y en dependencias importantes se prolonga hasta 3 meses, aunque se puede llegar hasta los 6-12 meses. La dosis se reduce a partir de las 4-8 semanas. Los efectos adversos son leves (dolor de la articulación temporomandibular, meteorismo, náuseas, pirosis, hipo), más frecuentes en los primeros 15 días, y se reducen con su correcta utilización.

**Comprimidos para chupar.** Contienen 1 o 2 mg de nicotina; tienen eficacia probada respecto al placebo<sup>30</sup> y su mecanismo es similar al de los chicles de nicotina.

**Parches de nicotina.** Dispositivo cargado de nicotina preparado para la liberación a través de la piel cuando contacta con ella. Las diferentes presentaciones varían en la dosis, la velocidad de liberación y las diferentes nicotinemias alcanzadas. La OR para la abstinencia es de 1,81 (IC del 95%, 1,63-2,02), correspondiente a nivel de evidencia A. Esta eficacia aumenta si se utiliza en los 15 días previos al día de abandono del tabaco<sup>31</sup>. Deben utilizarse principalmente en fumadores con dependencia leve-moderada por un tiempo no inferior a 6-8 semanas

**TABLA 1. Esquema de utilización de la terapia sustitutiva con nicotina**

|  |  |
|--|--|
| Dependencia alta: consumo > 30 cigarrillos/día y CO > 30 ppm | Parches de 16 h. Utilización conjunta 15 mg + 10 mg<br>Parches de 24 h. Utilización conjunta 21 mg + 21 mg<br>Mantener las primeras 4 semanas y disminuir después cada 3-4 semanas a la dosis inferior. Mantener un mínimo de 12-14 semanas  |
| Dependencia baja: consumo < 20 cigarrillos/día y CO > 20 ppm | Iniciar con parches de 16 h (15 mg) o de 24 h (21 mg)<br>Disminuir cada 3 semanas a la dosis inferior<br>Mantener al menos 12 semanas  |
| Chicles de nicotina  | Combinados con los parches o solos, en fumadores de menos de 20 cigarrillos/día<br>Utilizar los de 4 mg: masticar 1 chicle cada vez que aparece el deseo imperioso de fumar (a demanda) o 1 cada hora (máximo, 15/día)   |
| Pauta de utilización de bupropión                            | Inicio la semana previa a la fecha prevista de cese<br>150 mg con el desayuno desde el día 1 al 6<br>150 mg con el desayuno y 150 mg 8-10 h después a partir del día 7 y durante todo el tratamiento (mínimo 9 semanas)<br>Contraindicaciones: epilepsia, trastorno bipolar, anorexia/bulimia, consumo abusivo de alcohol<br>Efectos secundarios más comunes: insomnio                                   |
| Pauta de utilización de vareniclina                          | Interacciones: insulina, antidiabéticos orales, IMAO<br>Inicio la semana previa a la fecha prevista de cese<br>Días 1 a 3: 0,5 mg con el desayuno; días 4 a 7: 0,5 mg cada 12 h<br>Mantener un mínimo de 3 meses<br>Contraindicaciones: embarazo, lactancia<br>Efectos secundarios más comunes: náuseas, pesadillas<br>Seguimiento más intenso en pacientes con historia de trastornos depresivos graves |

y no superior a 12. Se recomiendan a dosis altas las primeras 4-6 semanas.

### *Bupropión*

Es el primer tratamiento farmacológico no nicotínico de la dependencia del tabaco. Se trata de un antidepresivo que inhibe la recaptación neuronal de dopamina en el centro *accumbens*, reduciendo el *craving* de los fumadores. También reduce la recaptación de noradrenalina en el núcleo *ceruleus* y es un inhibidor funcional no competitivo de los receptores nicotínicos, con lo que consigue una reducción significativa de los síntomas de abstinencia y eficacia en el tratamiento de la dependencia nicotínica<sup>32</sup>. Se presenta en comprimidos de 150 mg, a dosis de 300 mg/día durante 7 semanas; se asocia con un incremento significativo en la abstinencia continua al final del tratamiento, con OR = 2,71 (IC del 95%, 1,88-4,07).

En un reciente metaanálisis, que incluyó doce ensayos clínicos aleatorizados, se demostró que el bupropión duplica la probabilidad de lograr abstinencia del tabaco a largo plazo, a los 12 meses, en comparación con placebo<sup>33</sup>.

El fármaco está contraindicado en pacientes que pueden tener disminuido el umbral de convulsiones (epilepsia, traumatismos craneoencefálicos previos, ictus). Tiene interacciones con otros fármacos de

uso psiquiátrico, cuyas dosis se deberá ajustar, así como con la insulina y los antidiabéticos orales. También está contraindicado su empleo en trastornos bipolares, síndrome de anorexia-bulimia y dependencia del alcohol u otras drogas de abuso.

Se han realizado estudios en mujeres embarazadas, principalmente en Canadá, sin que se hayan comunicado diferencias significativas respecto al número de recién nacidos vivos, malformaciones congénitas, mortinatos, peso al nacimiento y muerte neonatal. Como los estudios siguen siendo escasos, se recomienda valorar el riesgo frente a beneficio, pero es de primera elección en el tratamiento conductual de estas pacientes<sup>34</sup>. La pauta de utilización es con dosis progresivas desde la semana previa al cese completo del tabaco, y debe mantenerse al menos 9 semanas.

### *Vareniclina*

Aprobado por la FDA en mayo de 2006 y autorizado para su venta en la Unión Europea en septiembre del mismo año, es una sustancia no nicotínica específicamente diseñada para la cesación tabáquica. Actúa como agonista parcial de los receptores  $\alpha 4\beta 2$  acetilcolina nicotínicos, y produce un efecto suficiente para aliviar los síntomas del deseo de fumar y de la abstinencia (actividad agonista), a la vez que produce una reducción de los efectos gra-

tificantes y de refuerzo de fumar, al impedir la unión de la nicotina a estos receptores (actividad antagonista).

En los estudios realizados frente a placebo, la vareniclina triplica las tasas de abstinencia a largo plazo<sup>35</sup>, pero resulta más eficaz en los comparativos con la terapia de sustitución nicotínica<sup>36</sup> y con bupropión<sup>37,38</sup>.

La dosis recomendada es de 1 mg/12 h. Su empleo debe iniciarse 1 semana antes del cese completo. En la primera semana de tratamiento la dosis se aumenta gradualmente. Este periodo de adaptación a la dosis reduce uno de los efectos más frecuentes, las náuseas, que aparecerían en caso de iniciarse el tratamiento con las dosis completas. La duración inicialmente recomendada es de 12 semanas, aunque tratamientos más prolongados en fumadores muy dependientes también se han demostrado eficaces y seguros.

La vareniclina está contraindicada en caso de hipersensibilidad al fármaco. No se recomienda su uso en adolescentes, embarazadas o pacientes con insuficiencia renal grave. En la insuficiencia renal moderada, las dosis deben reducirse a la mitad.

Entre los fumadores se detecta una mayor tendencia a ideas suicidas, por asociarse el tabaquismo a alteraciones psiquiátricas subyacentes muchas veces no diagnosticadas (trastornos bipolares, esquizofrenias)<sup>39</sup>. Recientemente, la FDA, revisando los datos existentes, ha indicado que la vareniclina podría ocasionar graves cambios de ánimo y del comportamiento<sup>40</sup>. Por lo tanto, los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos del fármaco no deben ser subestimados al utilizarlo en la práctica clínica<sup>41</sup>.

Teniendo en cuenta todos estos datos, hemos de indicar que la vareniclina es el fármaco más eficaz en el tratamiento de la dependencia del tabaco<sup>42</sup> y que podría utilizarse si no hay contraindicaciones, informando al paciente de los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos y de que, en caso de que se advirtieran síntomas, debe informar inmediatamente a su médico.

No se han descrito interacciones de la vareniclina con otros fármacos, por lo que, en principio, puede ser utilizada de forma simultánea con cualquier otro tratamiento.

### **Solución precoz a las complicaciones o los efectos adversos del tratamiento**

En los pacientes para los que está indicado su uso y que no presentan ninguna de las situaciones clínicas descritas que lo desaconsejen, se ha descrito la aparición de efectos no deseados durante la fase de acción del proceso de cesación tabáquica, lo que

motiva que el paciente abandone el tratamiento y, por lo tanto, que se reduzcan de forma significativa las posibilidades de éxito. Algunos de estos efectos no pueden solventarse, pero la mayoría de ellos pueden tener solución.

#### *Ansiedad*

En la mayoría de los casos es consecuencia del síndrome de abstinencia por infradosificación del tratamiento o por subestimación de la dependencia. Si reevaluadas dosis y dependencia la ansiedad persiste con cualquiera de los tratamientos referidos, se puede utilizar sin problemas ansiolíticos de forma puntual en las primeras semanas.

#### *Insomnio*

Puede aparecer como un síntoma más del síndrome de abstinencia o, en el caso de emplear bupropión, como un efecto adverso del fármaco. Una adecuada higiene del sueño y medidas de relajación siempre son de ayuda. En el caso del bupropión, debe aconsejarse que tome la última dosis 4-6 h antes de acostarse. Si no se soluciona el problema, está indicado agregar un inductor del sueño.

#### *Picor en la piel*

En el tratamiento sustitutivo con nicotina en forma de parches, la mayoría de las veces es de intensidad leve y se soluciona variando la zona de colocación y aireando bien el parche antes de colocarlo.

#### *Úlceras bucales*

En el caso de los chicles de nicotina, si el uso ha sido correcto, obliga a pensar en otra modalidad de tratamiento.

#### *Molestias gastrointestinales*

No son frecuentes con ninguno de los tratamientos y la mayoría de las veces se solucionan agregando protectores gástricos.

#### *Aumento del peso corporal*

El cese tabáquico conlleva, en la mayoría de los casos, un leve a moderado aumento del peso. Sin embargo, muchos fumadores combaten la ansiedad generada por el síndrome de abstinencia comiendo en exceso. Hay que insistir ante el paciente en que cualquiera de las opciones de tratamiento empleadas adecuadamente es eficaz para evitar la ganancia ponderal.

## EXPERIENCIA PROPIA

Desde 1996 se han elaborado guías de práctica clínica basadas en pruebas y en opiniones de expertos tanto en Estados Unidos como en Reino Unido. Estas publicaciones inciden en la necesidad de ofrecer tratamiento a todo paciente fumador que quiera hacer un intento serio para abandonar el tabaco. Además, se han completado con las recomendaciones de las autoridades sanitarias de ambos países de incluir la asistencia a los fumadores entre las prestaciones sanitarias.

España se encuentra en la fase III de la epidemia por tabaquismo, pese a lo cual se sitúa en la posición número 14 en el *ranking* europeo en lo que respecta a las medidas del control del tabaquismo. El reto más importante al que nos enfrentamos es la implicación decidida de las autoridades sanitarias en el desarrollo de las medidas necesarias para aportar a los fumadores el diagnóstico y el tratamiento dentro de la red asistencial del Sistema Nacional de Salud, como sucede con otras enfermedades y otros factores de riesgo cardiovascular. Ello significa apostar por políticas sanitarias que estimulen a los profesionales a llevarlas a cabo y poner a su alcance los medios necesarios, incluida la financiación de los tratamientos de primera línea para dejar de fumar, evitando situaciones que atenten contra la equidad, como ahora mismo sucede al existir comunidades autónomas donde dichos tratamientos se ofertan y financian, mientras que en otras no. En un reciente estudio realizado por investigadores de la Universidad de Pennsylvania, se demuestra que la incentivación financiera puede incrementar significativamente la tasa de abandonos del hábito de fumar<sup>43</sup>.

En nuestra Unidad de Deshabitación, dependiente del Servicio de Cardiología, hemos ofrecido asistencia a más de 1.000 pacientes en los últimos 5 años y se ha conseguido deshabituarse a un 39%. Nuestra experiencia confirma que el manejo de estos pacientes, en la mayoría de los casos, no es más complicado que el de cualquier otra patología y es evidente que los fármacos que hay que conocer y manejar son bien pocos.

A pesar de contraindicaciones y efectos adversos, es lamentable constatar que la mayor tasa de abandonos se debe a la falta de financiación por el sistema de salud. Al otro lado del pesimismo, debemos expresar la satisfacción que produce cooperar con un fumador que consigue abandonar la adicción no sólo por la seguridad del beneficio en años y calidad de vida ganados, sino por participar en la sensación de libertad frente a la esclavitud que impone el tabaco.

## CONCLUSIONES

Para concluir, insistiremos en la idea de que es hora de que los cardiólogos seamos menos pasivos en el enfoque del paciente fumador y en el problema que el tabaquismo supone para la salud pública. Debemos esforzarnos por conseguir una reducción del consumo de tabaco en nuestros pacientes, pues al menos un quinto de los que sufren revascularización coronaria o síndrome coronario agudo continúan fumando<sup>44</sup>; este interés debe aplicarse también a la población general. Con este cambio de actitud se obtendría un impacto en las enfermedades cardiovasculares mayor que con cualquiera de las intervenciones ligadas a la alta tecnología<sup>45</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Banegas Banegas JR, Díez Gañán L, Rodríguez-Artalejo F, González Enríquez J, Graciani Pérez-Regadera A, Villar Álvarez F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:692-4.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1731-7.
- Fagerström K. The epidemiology of smoking; health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002; 62:1-9
- Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic Intersociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31:S1-287.
- Erb W. Klinische Beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. *Munch Med Wochenschr*. 1911;2:2487.
- Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken B, Boiten JB, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40:1158-65.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000.
- Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratzou C, Jimenez-Ruiz CA, Nardini S, et al. Task Force recommendations smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007;29:390-427.
- Akehurst RL, Bernett D, Berry C, Bird S, Buxton M, Claxton K, et al. Guidance on the use of nicotine replacement therapy and bupropion for smoking cessation. National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Khosla S, Laddu A, Ehrenpis S. Cardiovascular effects of nicotine: Relation to deleterious effects of cigarette smoking. *Am Heart J*. 1994;127:1669-72.
- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration; an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298:784-8.
- Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation*. 1991;83:836-44.
- Lee AJ, Fowkes FGR, Rattray A. Haemostatic and rheological factors in intermittent claudication: the influence of smoking and extent of arterial disease. *Br J Haematol*. 1996;92:226-30.
- Kool MJF, Hoeks APG, Boudier HAJ. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1881-6.

15. Rahman S, López-Hernández GY, Corrigan WA, Papke RL. Neuronal nicotinic receptors as brain targets for pharmacotherapy of drug addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7:422-41.
16. Fowler CD, Arends MA, Kenny PJ. Subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward, dependence, and withdrawal: Evidence from genetically modified mice. *Behav Pharmacol*. 2008;19:461-84.
17. Walsh H, Govind AP, Mastro R, Hoda JC, Bertrand D, Vallejo Y, et al. Up-regulation of nicotinic receptors by nicotine varies with receptor subtype. *J Biol Chem*. 2008;283:6022-32.
18. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:963-70.
19. World Health Organization. Tobacco Free Initiative. Report by the Director-General. Executive Board EB 103/5. Provisional agenda item 3. 103rd Session 8 December 1998.
20. Prochaska JO, Diclemente CC. Stages and Processes of self changes in smoking: towards an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51:390-5.
21. Ramos A, Oteen B, García-Salmones M. Estudio clínico y diagnóstico del fumador. En: Jiménez C, Solano S, editores. *Tabaquismo*. Vol. 7. Madrid. Ergón; 2004. p. 87-99.
22. Richmond RL, Keohe L, Webster IW. Multivariate models for predicting abstention following intervention to stop smoking by general practitioner. *Addiction*. 1993;88:1127-35.
23. Glover ED, Nilsson F, Westin A, Glover PN, Laflin MT, Persson B. Developmental history of the Glover-Nilsson smoking behavioural questionnaire. *Am J Health Behav*. 2005;29:443-55.
24. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 1989;12:159-82.
25. The Agency for Health Care Policy and Research. The smoking cessation clinical practice guideline. *JAMA*. 1996;275:1270-80.
26. Documento Técnico de Consenso sobre la Atención Sanitaria del Tabaquismo en España. Observatorio para la Prevención del Tabaquismo. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. p. 33.
27. Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina. Aspectos prácticos. *Rev Clin Esp*. 1998;198:1599-602.
28. Fagerström KO, Jiménez Ruiz CA. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. En: Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, editores. *Monografías Neumomadrid. Tabaquismo*. Madrid: Ergón; 2004. p. 101-10.
29. Shiffman S, Shadel WG, Niaura R, Khayrallah MA, Jorembly DE, Ryan CF, et al. Efficacy of acute administration of nicotine gum in relief of cue-provoked cigarette craving. *Psychopharmacology*. 2003;166:343-50.
30. Shiffman S, Fant R, Buchhalter R, Girchell J, Henningfield J. Nicotine delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2:563-77.
31. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gusvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir*. 1999;13:238-46.
32. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained release Bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1997;337:1195-202.
33. 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.
34. Benowitz N, Dempsey D. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine Tob Res*. 2004;6 Suppl 2:S189-202.
35. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*. 2007;29:1040-56.
36. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, J Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax*. 2008;63:717-24.
37. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:56-63.
38. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Billings CB, Watsky EJ, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
39. Tavares AR Jr. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2009;360:731.
40. Food and Drug Administration. Public health advisory: important information on Chantix (varenicline) [citado 23 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.htm>
41. Cantrell MA, Geraets D. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2009;360:730-1.
42. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2008;359:2018-24.
43. Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, Glick HA, Puig A, Asch DA, et al. A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2009;360:699-709.
44. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
45. Cardiologists should be less passive about smoking cessation. *Lancet*. 2009;373:867.