

## Prevención cardiovascular (IV)

**La importancia de tratar la dependencia tabáquica**Hayden McRobbie<sup>a</sup> y Simon Thornley<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Honorary Senior Lecturer. Department of General Practice and Primary Health Care. The University of Auckland. Auckland. Nueva Zelanda.

<sup>b</sup>Public Health Medicine Registrar. Auckland Regional Public Health Service. Nueva Zelanda.

El tabaquismo es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) bien establecido. Dejar de fumar aporta efectos beneficiosos para la salud significativos y es especialmente importante para los pacientes con una ECV preexistente. Los centros sanitarios deben disponer de sistemas que permitan la identificación de las personas fumadoras, y deben garantizar que los fumadores reciban tratamientos basados en la evidencia para obtener las mayores probabilidades de dejar el tabaco. Los médicos desempeñan un papel crucial para fomentar los intentos de dejar de fumar mediante consejos breves y ofreciendo apoyo para dejar de fumar. Las estrategias de apoyo conductual, como las realizadas por teléfono, y el consejo individual y de grupo mejoran las posibilidades de abstinencia a largo plazo. La terapia de sustitución nicotínica y el bupropión o la vareniclina son medicaciones de eficacia probada para ayudar a abandonar el tabaquismo y aumentan las probabilidades de dejar de fumar en alrededor de 2-3 veces respecto al placebo. Incluso los pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida pueden utilizar de forma segura una terapia de sustitución nicotínica para facilitar el abandono del tabaco. Para tener las máximas probabilidades de éxito, los médicos deben recomendar una combinación de apoyo conductual y farmacoterapia.

**Palabras clave:** Factor de riesgo. Sustitución nicotínica. Tabaquismo.

**The Importance of Treating Tobacco Dependence**

Smoking is a well-established risk factor for cardiovascular disease (CVD). Stopping smoking confers significant health benefits and is especially important for those with pre-existing CVD. Healthcare facilities should have systems in place to enable the identification of people who smoke, and ensure that smokers receive evidence based treatments to provide the best possible chances of stopping for good. Physicians have a crucial role to play to prompt quit attempts by giving brief advice to stop, and offering cessation support. Behavioural support strategies such as telephone, individual and group-based counselling improve the chances of long-term abstinence. Nicotine replacement therapy, bupropion and varenicline are medicines that have proven efficacy in aiding smoking cessation and increase the odds of quitting about 2-3 fold compared to placebo. Even patients with established cardiovascular disease can safely use nicotine replacement therapy to help them quit. For the greatest chance of success, physicians should recommend a combination of behavioural support and pharmacotherapy.

**Key words:** Risk factor. Nicotine replacement. Smoking.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**INTRODUCCIÓN**

Hay evidencia clara de que el tabaquismo es factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). A su vez, los estudios realizados indican que dejar de fumar proporciona una mejora de la salud cardiovascular. Igual de importante que tratar la hipercolesterolemia y la presión arterial elevada como factores de riesgo de

**Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve**

La Dra. McRobbie ha realizado investigaciones, ha actuado como consultor y ha recibido honorarios por conferencias en congresos, de los fabricantes de medicaciones para dejar de fumar.

El Dr. Thornley no tiene conflictos de intereses que declarar.

Correspondencia: Dra. H. McRobbie.

Honorary Senior Lecturer. Department of General Practice and Primary Health Care. The University of Auckland. Private Bag 92019. Auckland. Nueva Zelanda.

Correo electrónico: [hayden.mcrobbe@inspiringlimited.com](mailto:hayden.mcrobbe@inspiringlimited.com)

enfermedad coronaria (EC) es abordar el tabaquismo como factor crucial en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. Mientras que los primeros de estos trastornos son abordados a menudo por los clínicos, la detección sistemática del tabaquismo y ofrecer el adecuado tratamiento son acciones que a menudo pasan inadvertidas. En este ensayo se abordan los riesgos cardiovasculares causados por el tabaquismo, los efectos beneficiosos para la salud que se obtienen al dejar de fumar y los pasos que los médicos y otros profesionales de la salud pueden dar para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar.

**RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL TABAQUISMO**

Hay diversas vías por las que el tabaquismo contribuye a la patogenia de los episodios cardiovasculares

**TABLA 1. Ejemplos de factores asociados a la patogenia de enfermedad cardiovascular relacionada con el tabaquismo**

Disfunción de las células endoteliales	La evidencia indica que el tabaquismo causa una disfunción de las células endoteliales <sup>1</sup> . El tabaquismo se asocia a una atenuación de la vasodilatación dependiente del endotelio <sup>2</sup> . Esto se produce con independencia de que haya una enfermedad coronaria o no. Un mecanismo a través del cual el tabaquismo afecta a la vasodilatación es la biosíntesis de óxido nítrico. Se cree que el tabaquismo reduce la producción basal de NO, con lo que contribuye a reducir la vasodilatación <sup>3</sup>
Papel del factor tisular	La presencia de factor tisular (TF) parece contribuir a la formación del trombo. Los fumadores presentan una concentración de TF significativamente superior a la de los no fumadores, y las cifras de TF circulante aumentan de manera significativa en un plazo de 2 h después de fumar tan sólo 2 cigarrillos <sup>4</sup>
Recuento leucocitario	Los fumadores tienen un recuento leucocitario superior al de los no fumadores y los ex fumadores <sup>1</sup> . El recuento leucocitario elevado se ha asociado a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares <sup>5</sup>
Lesión oxidativa	El tabaquismo causa una lesión oxidativa. Los estudios que han examinado los marcadores de la peroxidación lipídica, por ejemplo, han mostrado que es significativamente mayor en los fumadores que en los no fumadores <sup>6</sup>

agudos. Entre ellos se encuentran el aumento de la activación plaquetaria que conduce a un estado de hipercoagulabilidad, la disminución del aporte de oxígeno, la vasoconstricción coronaria y el aumento del trabajo miocárdico. Los componentes del humo del tabaco inducen también disfunción endotelial, aumentan la trombogenicidad de la sangre, potencian la respuesta inflamatoria, causan estrés oxidativo y afectan negativamente al perfil lipídico, condicionando un aumento del desarrollo de aterosclerosis<sup>1</sup>. En la tabla 1<sup>2-6</sup> se indican algunos ejemplos de factores que intervienen en la patogenia de la EC<sup>2,3</sup>.

Además de inducir alteraciones fisiológicas, el tabaquismo es un factor de riesgo para variables de valoración duras, como la aparición de angina e infarto de miocardio<sup>7,8</sup>. El estudio INTERHEART aportó una evidencia indicativa del riesgo de infarto de miocardio (IM) no mortal asociado al tabaquismo<sup>9</sup>. Se evaluaron más de 12.000 casos de primer IM agudo con una determinación de diversos factores, incluido el tabaquismo, y se compararon con 14.000 controles equiparables en cuanto a edad y sexo. Globalmente, el tabaquismo activo se asoció a un aumento de 3 veces en las probabilidades de sufrir un IM no mortal, en comparación con los no fumadores (*odds ratio* [OR] = 2,95; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,77-3,14). El efecto del tabaquismo en el riesgo fue mayor en los fumadores más jóvenes (edad < 40 años) (OR = 5,6; IC del 95%, 5,1-6,2). El tabaquismo está relacionado también con un aumento del riesgo de muertes súbita cardíaca (riesgo relativo = 2,3; IC del 95%, 1,2-4)<sup>10</sup>.

El humo de otros fumadores o humo de tabaco del entorno (HTE) es también un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El HTE deteriora la función plaquetaria y endotelial, aumenta la rigidez arterial, el estrés oxidativo y la inflamación y acelera la aterosclerosis<sup>11</sup>. En los no fumadores expuestos al HTE, el riesgo de EC aumenta en un 25-30%<sup>12</sup>.

Además de su efecto adverso en la EC, el tabaquismo daña las arterias periféricas. De hecho, el taba-

quismo es un factor de riesgo de enfermedad vascular periférica (EVP) más potente que para la EC<sup>13</sup>. Se ha demostrado una asociación similar para la importancia del tabaquismo como factor de riesgo para el aneurisma aórtico<sup>14</sup>. La EVP se manifiesta a menudo tardíamente, con frecuencia cuando aparecen los síntomas, como la claudicación intermitente. Las probabilidades de una EVP asintomática aumentan al triple en los fumadores activos actuales que en los no fumadores<sup>15</sup>. Aunque este riesgo no revierte por completo en los ex fumadores, se reduce a aproximadamente la mitad del existente en los fumadores activos. El tabaquismo acelera también la progresión de la EVP, de tal manera que los fumadores con EVP tienen una tasa de amputaciones que duplica la de los no fumadores<sup>16</sup> y es más probable que experimenten un fallo del injerto de derivación arterial periférica<sup>17</sup>.

El tabaquismo contribuye a producir un 12-14% del total de las muertes por ictus<sup>18</sup>, al producir un aumento de la trombogenicidad y de la aterosclerosis, de manera similar a la EC. En los pacientes con un ictus establecido, el tabaquismo aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el ictus<sup>19</sup>.

### Tabaquismo y otros factores de riesgo de ECV

Al igual que el tabaquismo, la presión arterial y el colesterol elevados son importantes factores de riesgo de EC. Hay considerables evidencias de que el tratamiento de estos trastornos de forma aislada reduce el riesgo de EC. Sin embargo, el tabaquismo tiene una interacción multiplicadora con esos factores de riesgo. Por ejemplo, si un individuo no presenta factores de riesgo de ECV en la evaluación basal, el riesgo ajustado por la edad respecto a la aparición de un nuevo episodio cardíaco en un período de 10 años es de alrededor del 2,3%<sup>20</sup>. El tabaquismo por sí solo aumenta a casi el doble el riesgo de EC. Cuando existe otro factor de riesgo (p. ej., colesterol alto o presión arterial eleva-

da), el riesgo de EC aumenta a 4 veces (10,3%). Este riesgo es similar al existente cuando un individuo tiene una presión arterial elevada también y un colesterol alto. Si se presentan los tres factores, el riesgo ajustado por la edad respecto a la aparición de un nuevo episodio cardíaco en un período de 10 años es de casi un 19%, lo cual representa un aumento del riesgo de 8 veces el de una persona sin factores de riesgo.

### Riesgos asociados al tabaquismo leve e intenso

Hay evidencia clara de que los fumadores que consumen un mayor número de cigarrillos al día presentan un riesgo de ECV superior. Por ejemplo, en comparación con los no fumadores, el riesgo relativo de EC mortal en los fumadores aumenta con el consumo diario de cigarrillos<sup>7</sup>. Se observa un patrón similar en el riesgo relativo de angina<sup>7</sup>, y más recientemente el estudio INTERHEART ha demostrado que el riesgo de IM no mortal aumenta también con los incrementos del consumo diario<sup>9</sup>. Sin embargo, los individuos que fuman un menor número de cigarrillos también están en riesgo. Las tasas de consumo diario más bajas (como menos de 5 cigarrillos) se asocian de todos modos a un aumento del riesgo de mortalidad relacionada con la EC<sup>21,22</sup>. Este patrón contrasta con la relación de riesgo de otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo, como el cáncer de pulmón, en el que el grado de riesgo depende de la exposición total al tabaco (es decir, el número de paquetes-años)<sup>23</sup>. En los fumadores se ha observado también que esta relación depende de la dosis predice las tasas de aneurismas de la aorta abdominal<sup>24</sup> y de ictus<sup>19</sup>.

### Efectos beneficiosos para la salud de dejar de fumar

De la misma manera que el tabaquismo contribuye a producir toda una gama de enfermedades vasculares, dejar de fumar aporta beneficios para la salud tanto a corto como a largo plazo. Es característico que los beneficios fisiológicos a corto plazo se pongan de manifiesto en 24 h (p. ej., reducción de las concentraciones de carboxihemoglobina). La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye rápidamente en las 2 semanas siguientes al abandono del tabaco<sup>25</sup>, el recuento leucocitario se reduce y los perfiles lipídicos mejoran en 3 meses con la abstinencia del tabaco<sup>26</sup>. Dejar de fumar está relacionado también con una disminución significativa del volumen plaquetario medio, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento del cAMP (asociado a una inhibición de la actividad plaquetaria)<sup>27,28</sup>. Cabe prever estos cambios dentro de un plazo de 4 semanas tras dejar de fumar.

Se observan también importantes efectos beneficiosos a largo plazo al dejar de fumar. Con la abstinencia

tabáquica, el riesgo de IM agudo se reduce a la mitad en unos pocos años<sup>9</sup>. En los pacientes con una EC preexistente, esta reducción del riesgo es aún más rápida<sup>29</sup>. Por ejemplo, dejar de fumar tras una revascularización coronaria percutánea o un *bypass* arterial coronario aumenta de manera significativa la supervivencia a largo plazo<sup>30,31</sup>. Los ex fumadores presentan una disminución del riesgo de ictus no mortales<sup>32</sup> y dejar de fumar reduce la progresión de la EVP<sup>33</sup>.

Las intervenciones ambientales pueden reducir también la incidencia de IM agudo. Un estudio de este tipo mostró una reducción del 23% en las hospitalizaciones por IM agudo tras la introducción de una política de «ausencia de tabaco» en toda la ciudad<sup>34</sup>.

### Reducción del consumo y cigarrillos «light» o suaves

Algunos profesionales de la salud recomiendan a sus pacientes fumadores que reduzcan el consumo como alternativa a dejar de fumar. Aunque con ello se reduce la exposición y puede llevar al abandono del tabaco, no elimina el riesgo de ECV. Como se ha indicado antes, el consumo de menos de 5 cigarrillos al día se asocia de todos modos a un aumento del riesgo de ECV. Dejar de fumar por completo es claramente la mejor opción.

### Dependencia del tabaco y síntomas de abstinencia

La nicotina fue identificada como una droga causante de dependencia a finales de los años setenta. Anteriormente, la mayoría de los organismos científicos consideraban el tabaquismo como un hábito y no como una adicción<sup>35</sup>. En las últimas dos décadas se han acumulado los conocimientos sobre la dependencia del tabaco, y en la actualidad se reconoce ampliamente que la principal causa de ella es la nicotina<sup>36,37</sup>.

La nicotina es un alcaloide que se encuentra en el tabaco, y con la combustión se vaporiza en el humo y llega a los pulmones. Allí atraviesa la pared alveolar y es absorbido rápidamente en la circulación pulmonar, y luego pasa al lado izquierdo del corazón y a la circulación arterial sistémica. Las concentraciones arteriales máximas de nicotina se alcanzan en un plazo de 30 s tras la inhalación del humo del tabaco<sup>38</sup>. La nicotina tiene su efecto principal en el sistema nervioso central, donde actúa sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. Se une a los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR) de los cuerpos celulares del área del tegmento ventral (ATV) que inician los potenciales de acción en neuronas dopaminérgicas con proyecciones que van a parar al núcleo accumbens (NA)<sup>39,40</sup>. Esta liberación de dopamina en el NA proporciona a la nicotina sus propiedades gratificantes y causa la dependencia.

**TABLA 2. Signos y síntomas válidos de la abstinencia tabáquica**

Irritabilidad
Depresión
Dificultad de concentración
Agitación
Insomnio
Impaciencia
Deseo imperioso de fumar
Reducción de la frecuencia cardiaca
Hambre
Deterioro funcional
Aumento de concentraciones de monoaminooxidasa
Aumento de peso

Adaptado de Hughes<sup>43</sup>.

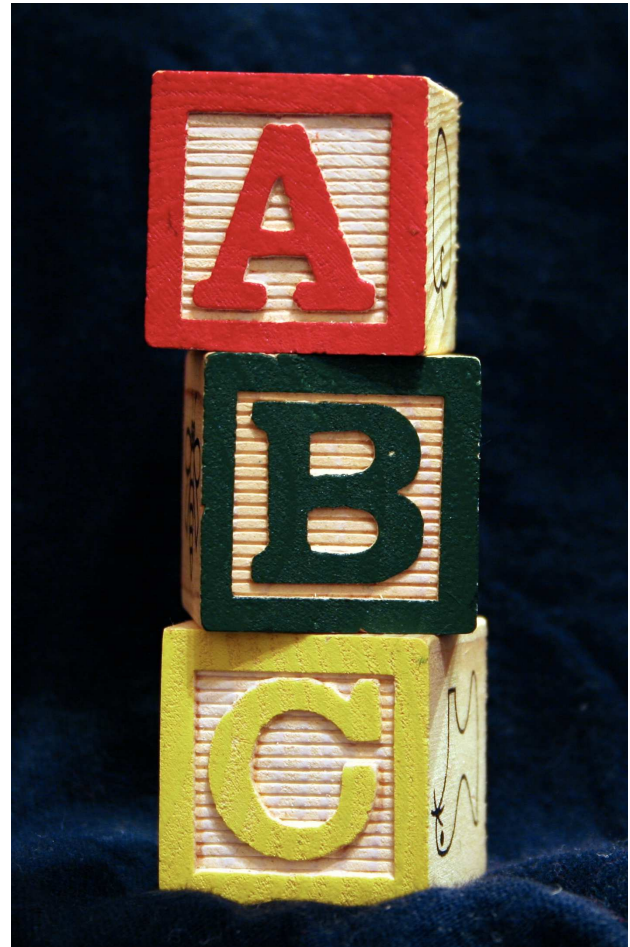
La suspensión del tabaquismo causa un síndrome de abstinencia tabáquica. Ello incluye diversas alteraciones, como cambios del estado de ánimo, signos y síntomas físicos, así como alteraciones bioquímicas y fisiológicas (tabla 2<sup>41</sup>). Además, las úlceras bucales y el estreñimiento son reconocidos síntomas de abstinencia del tabaco<sup>42,43</sup>. El deseo imperioso de consumo es uno de los síntomas que se describen con mayor frecuencia durante la abstinencia tabáquica y predice con frecuencia la recaída.

La mayor parte de los síntomas de abstinencia tabáquica son de corta duración. Es característico que alcancen un máximo en los primeros días tras dejar de fumar y que vuelvan a unos valores basales en un plazo de 2-4 semanas<sup>41</sup>. La excepción es el hambre y el deseo imperioso de fumar. La sensación de hambre continúa hasta que se ha estabilizado el peso corporal y el deseo imperioso de fumar puede persistir durante muchos meses después de dejar el tabaco.

Los fumadores con una mayor dependencia tienden a experimentar más síntomas de abstinencia<sup>44</sup>. Además, los fumadores con más alto grado de dependencia de la nicotina son los que tienen un deseo de fumar más intenso y un mayor deterioro del afecto<sup>45,46</sup>.

### ¿Desean dejar de fumar los fumadores?

En países como Reino Unido, la mayoría (72%) de los fumadores desean dejar de fumar<sup>47</sup>. Cada año, casi una tercera parte de los fumadores intentan dejar de fumar en alguna ocasión<sup>47,48</sup>, y casi la mitad lo intentan inmediatamente después de tomar la decisión de dejar de fumar<sup>49</sup>. Aunque los estudios realizados no muestran diferencias en la proporción de individuos que intentan dejar de fumar entre los distintos grupos socioeconómicos, las tasas de abandono del tabaco son habitualmente inferiores en los grupos más desfavorecidos<sup>50</sup>. Otros factores relacionados con una tasa de abandono del tabaco más baja son los altos grados de dependencia, la menor edad y el nivel de estudios más bajo.



**Fig. 1.** Directrices de las *New Zealand Smoking Cessation Guidelines*: «ABC». La A (*asking*) corresponde a preguntar a todas las personas si fuman; B (*brief advice*) corresponde a un consejo breve para dejar de fumar, y C (*cessation support*) corresponde al apoyo para dejar de fumar.

La mayoría de los fumadores intentan dejar de fumar sin ningún apoyo conductual ni farmacológico. Los estudios realizados en Estados Unidos indican que un 62% de los fumadores que intentaron dejar de fumar no utilizaron tratamiento alguno<sup>51</sup>. Dejar de fumar sin ayuda tiene unos porcentajes de éxito bajos (un 2-3% de abandono mantenido al cabo de 1 año)<sup>52</sup>.

### AYUDAR A LAS PERSONAS A DEJAR DE FUMAR

Los médicos y otros profesionales de la salud desempeñan un papel clave a la hora de ayudar a las personas a dejar de fumar. Las directrices *New Zealand Smoking Cessation Guidelines* resumieron estos pasos con el mnemotécnico en inglés «ABC»<sup>53</sup> (fig. 1). La A (*asking*) corresponde a preguntar a todas las personas si fuman; B (*brief advice*) corresponde a un consejo breve para dejar de fumar, y C (*cessation support*) corresponde al apoyo para dejar de fumar, que debe ofre-



**TABLA 3. Formatos para la prestación de un apoyo conductual**

Consejo telefónico	El consejo telefónico se asocia a unas tasas de abstinencia a largo plazo más altas que las de la intervención mínima (OR = 1,56; IC del 95%, 1,38-1,77) <sup>59</sup>
Apoyo individual	El apoyo conductual prestado a los fumadores de manera individual se asocia a unas tasas de evitación del tabaco a largo plazo más altas que la ausencia de tratamiento (OR = 1,56; IC del 95%, 1,32-1,84) <sup>60</sup>
Apoyo en grupo	El apoyo en grupo se utiliza con frecuencia para el abandono del tabaco. Las intervenciones en grupo son superiores a la autoayuda para alcanzar una abstinencia del tabaco a largo plazo (OR = 2,64; IC del 95%, 1,89-3,69) <sup>61</sup>

cerse a todos los fumadores que tengan interés en dejar de fumar.

### Preguntar y documentar el estado de tabaquismo

El primer paso es asegurar que se documenta el estado de tabaquismo de cada paciente y actualizarlo anualmente. Hay sistemas prácticos que permiten asegurar que este aspecto se verifica sistemáticamente en cada ocasión. Ello puede hacerse mediante cuestionarios de detección sistemática, completados por el paciente mientras está en la sala de espera, para valorar el estado de tabaquismo y otras conductas relacionadas con la salud.

### Breve consejo de dejar de fumar

En segundo lugar, el consejo de dejar de fumar dado por un médico tiene un efecto importante que aumenta a casi el doble las probabilidades de abstinencia a largo plazo en comparación con la ausencia de consejo (OR = 1,74; IC del 95%, 1,48-2,05)<sup>54</sup>. El consejo breve aumenta las tasas totales de abandono del tabaco en un 2-3%. Esto se consigue al desencadenar un intento de dejar de fumar más que aumentando las probabilidades de éxito de un determinado intento<sup>55</sup>. El consejo para dejar de fumar debe ser claro y, cuando ello sea pertinente, debe vincularse a una enfermedad relacionada con el tabaquismo (como la EC). El consejo breve de dejar de fumar puede darse a los pacientes en tan sólo 30 s. No hay ninguna forma ideal de dar este consejo, pero el mensaje debe indicar al fumador que deje el tabaco por completo, debe estar vinculado a una enfermedad actual si ello es apropiado y debe darse a todos los fumadores, y no sólo a los que deseen dejar de fumar. Puede aceptarse que dejar de fumar es difícil, pero debe indicarse que existen tratamientos de eficacia probada que hacen que dejar de fumar sea más fácil y mejoran las posibilidades de éxito.

### Apoyo para dejar de fumar

En tercer lugar, siempre que sea posible, el consejo breve debe ir seguido de un ofrecimiento de ayuda para dejar el tabaco. Existen diversas intervenciones

(conductuales y farmacológicas) que son eficaces para aumentar las tasas de abstinencia a largo plazo (al menos 6 meses). Se resumen a continuación.

### Apoyo conductual

El apoyo conductual utilizado durante un intento de dejar de fumar aumenta la probabilidad de un resultado positivo. Pueden utilizarse diferentes estrategias psicológicas (p. ej., terapia conductual cognitiva, entrevista motivacional, terapia orientada a la abstinencia), pero los componentes activos clave parecen ser la fijación de una fecha para dejar de fumar y los contactos repetidos tras ello. Pueden añadirse otras técnicas como el refuerzo de la motivación, la transmisión de capacidades de evitación y para afrontar mejor las situaciones que se asocian con frecuencia a la recaída (p. ej., estrés, bajo estado de ánimo, alcohol) y el aporte de información acerca del tabaquismo y el abandono del mismo. Estas estrategias pueden aplicarse de diversas formas, como el apoyo telefónico y el personal cara a cara, bien de forma individual, bien en grupo (tabla 3).

No hay ningún componente concreto del tratamiento para el que se haya identificado de manera concluyente una superioridad respecto a otros, si bien el tratamiento en un contexto de grupo puede producir unos porcentajes de éxito superiores al aplicado de forma individual<sup>56,57</sup>. Sin embargo, estos datos no proceden de ensayos controlados y aleatorizados, y los resultados pueden explicarse por diferencias entre los profesionales que daban el consejo (p. ej., los que utilizaban un tratamiento de grupo tenían más experiencia) o en las poblaciones tratadas. La evidencia de correlación existente indica también que un apoyo más intensivo (es decir, el mayor tiempo dedicado a los fumadores) predice una tasa de abstinencia del tabaco más alta<sup>58</sup> (tabla 3<sup>59-61</sup>).

### Terapia de sustitución de nicotina

La terapia de sustitución nicotínica (TSN) no es una «varita mágica», pero reduce la gravedad de los síntomas de abstinencia tabáquica y hace que el resultado satisfactorio sea más probable. En consecuencia, debe recomendarse la TSN a toda persona que deje de fu-

**TABLA 4. Efectividad a largo plazo de los productos de nicotina en comparación con placebo**

Producto de nicotina	OR	IC del 95%
Chicle	1,66	1,51-1,81
Parche	1,84	1,65-2,06
Nebulizador nasal	2,35	1,63-3,38
Inhalador	2,14	1,44-3,18
Comprimido sublingual	2,05	1,62-2,59
Total	1,77	1,66-1,88

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.  
Adaptado de Silagy et al<sup>62</sup>.

mar. Se comercializan seis productos de TSN diferentes, sin que haya diferencias de eficacia significativas entre ellos (tabla 4<sup>62</sup>).

El mecanismo de acción principal de la TSN consiste en reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia asociados a dejar de fumar. En más de 100 ensayos controlados y aleatorizados se ha evaluado la eficacia de la TSN, en un total de casi 40.000 fumadores<sup>63</sup>, y las probabilidades de éxito en el abandono del tabaco durante un mínimo de 6 meses con el empleo de TSN fueron significativamente superiores a las observadas con placebo (OR = 1,77; IC del 95%, 1,66-1,88).

La elección del producto puede dejarse en gran parte en manos del fumador, pero el clínico puede orientar esta decisión basándose en el grado de dependencia del fumador. Por ejemplo, un chicle de nicotina de 4 mg es ventajoso en comparación con un chicle de 2 mg en los fumadores con una alta dependencia. Se observa una relación dosis-respuesta similar con las pastillas de nicotina y con el nebulizador nasal. En este contexto, un fumador con una alta dependencia se define como una persona que fuma el primer cigarrillo del día en un plazo de 30 min después de despertarse<sup>64</sup>.

Los productos de TSN pueden combinarse de forma segura y su uso combinado se asocia a un aumento de las probabilidades de dejar de fumar en comparación con las pautas de un solo producto (OR = 1,42; IC del 95%, 1,14-1,76)<sup>65</sup>. Además, los parches de dosis más altas (p. ej., 44 y 42 mg/24 h y 25 mg/16 h) aportan un beneficio terapéutico modesto respecto al de la dosis estándar<sup>55</sup>.

La TSN se utiliza generalmente durante un período de hasta 3 meses, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden necesitar continuar utilizándola durante más tiempo. De los pacientes que inician una TSN, un 5% puede continuar empleándola hasta 1 año<sup>63</sup>. Los pacientes que utilizan la TSN durante más tiempo son habitualmente fumadores con una alta dependencia, por lo que puede ser necesaria una TSN a largo plazo para mantener una abstinencia prolongada. Este uso a largo plazo no se ha asociado a preocupación alguna respecto a la seguridad.

### Bupropión (Zyban®)

No se conoce el mecanismo de acción exacto de bupropión para facilitar el abandono del tabaco, pero es posible que se base en una inhibición de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina, sustancias ambas que son importantes en la dependencia y la abstinencia nicotínicas<sup>66</sup>. Una revisión sistemática de alta calidad ha puesto de manifiesto que, en comparación con placebo, bupropión dobló las tasas de abstinencia del tabaco a largo plazo (OR = 2,06; IC del 95%, 1,77-2,4)<sup>67</sup>. Un reducido número de estudios han comparado bupropión con otras medicaciones para dejar de fumar, pero en general no han mostrado diferencias significativas<sup>67</sup>.

Bupropión es un tratamiento seguro cuando se emplea de forma correcta<sup>68</sup>. Es preciso verificar varias contraindicaciones y precauciones antes de prescribir la medicación. Los efectos secundarios más frecuentes experimentados con bupropión consisten en insomnio y sequedad de boca. La medicación comporta también un riesgo bajo (1/1.000) de crisis epilépticas.

### Nortriptilina

Nortriptilina es el único antidepresivo adicional que mejora los resultados del abandono del tabaco. Se trata de un antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, y puede facilitar el abandono del tabaco a través de su mecanismo noradrenérgico, reduciendo con ello la intensidad de los síntomas de abstinencia. En un ensayo controlado con placebo se ha demostrado que nortriptilina utilizada a largo plazo mejora significativamente las tasas de evitación del tabaco (OR = 2,14; IC del 95%, 1,49-3,06)<sup>67</sup>. La nortriptilina tiene diversas contraindicaciones, como en pacientes que han sufrido IM o arritmia recientemente, y causa varios efectos secundarios frecuentes como sequedad de boca, aturdimiento y visión borrosa<sup>69</sup>.

Dado que puede disponerse con facilidad de otras medicaciones eficaces para dejar de fumar, en general la nortriptilina se considera un fármaco de segunda línea<sup>58</sup>.

### Vareniclina (Champix®)

La vareniclina es un agonista parcial de los nAChR, con propiedades antagonistas, que compite con la nicotina por el mismo lugar receptor<sup>70</sup>. El efecto agonista para los nAChR da lugar a liberación de dopamina, aunque inferior a la que se produce con nicotina. Su efecto en cuanto a dejar de fumar se produce principalmente por una reducción de la intensidad de los síntomas de abstinencia tabáquica (efectos agonistas)<sup>71</sup>, pero reduce también las propiedades gratificantes de la nicotina (efectos antagonistas). Esto último puede ser útil para extinguir la conducta de consumo de tabaco du-

rante la semana anterior a la fecha en la que se va a dejar de fumar y puede facilitar la protección contra la recaída completa si se produce algún desliz de consumo.

En la actualidad, vareniclina es probablemente el medicamento más eficaz para dejar de fumar. Con su empleo casi se triplican las probabilidades de evitación del tabaco a largo plazo en comparación con placebo (OR = 3,22; IC del 95%, 2,43-4,27). También se ha demostrado que tiene una eficacia superior a la del bupropión (OR = 1,66; IC del 95%, 1,28-2,16)<sup>72</sup>. Se ha realizado una comparación directa con la TSN (parche) en un ensayo aleatorizado y abierto. Los participantes del grupo de vareniclina presentaron unas tasas de evitación del tabaco superiores a las del grupo de tratamiento con el parche. Aunque esta diferencia era significativa al final del tratamiento (12 semanas), el efecto no se mantenía en el seguimiento de 1 año.

La vareniclina suele ser segura y bien tolerada por la mayoría de los fumadores que desean dejar de fumar. Son excepciones a ello los individuos de menos de 18 años y las mujeres embarazadas o en fase de lactancia. Se recomienda precaución en los pacientes con un deterioro de la función renal. La vareniclina no es metabolizada de manera amplia, de modo que un 92% se excreta por la orina en forma inalterada. El efecto secundario más frecuente asociado a vareniclina son las náuseas, que pueden depender de la dosis. El período de ajuste antes de dejar de fumar puede limitar su aparición.

## USO DE MEDICAMENTOS PARA DEJAR DE FUMAR EN FUMADORES CON ECV

La TSN puede utilizarse de forma segura en individuos con ECV<sup>73-75</sup>. Las directrices para la TSN en los fumadores con ECV<sup>76</sup> proponen que ésta se recomiende a los fumadores con ECV. Los datos sobre el uso de TSN en pacientes con una enfermedad aguda son más limitados. Sin embargo, es probable que el empleo de TSN comporte un menor riesgo que el mantenimiento del tabaquismo.

La experiencia con los fármacos más recientes para facilitar a los pacientes el abandono del tabaco también es escasa. Se ha observado que el bupropión puede utilizarse de forma segura en los fumadores con una ECV estable, sin que cause efectos adversos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca<sup>77</sup>. No se ha estudiado en pacientes con una enfermedad aguda o inestable. En la actualidad no hay datos publicados sobre el uso de vareniclina en pacientes con ECV, aunque se están realizando investigaciones al respecto.

## Otros tratamientos

Se comercializan otros varios tratamientos para facilitar a los fumadores el abandono del tabaco, como la

acupuntura, la hipnosis, la hierba de San Juan y otras plantas medicinales, pero de ninguno de ellos hay evidencia sólida respecto a la eficacia para dejar de fumar<sup>78</sup>. Por consiguiente, su uso no puede recomendarse.

Varias farmacoterapias nuevas están surgiendo en la actualidad y pueden aportar una nueva esperanza para los fumadores que necesitan dejar de fumar. Entre ellas se encuentran los nuevos productos de TSN que liberan nicotina con mayor rapidez<sup>79</sup>, otros agonistas de nAChR y agentes dirigidos a otras vías neuroquímicas del sistema nervioso central<sup>80</sup>. Las intervenciones para dejar de fumar que utilizan la realización de ejercicio parecen prometedoras<sup>81</sup>.

## CONCLUSIONES

Los médicos y demás profesionales de la salud tienen que desempeñar un importante papel para ayudar a las personas a dejar de fumar y reducir su riesgo de futuros episodios cardiovasculares. En la actualidad disponemos de tratamientos que aumentan las posibilidades de evitación del tabaco a largo plazo. El simple uso de un consejo de dejar de fumar, aplicado de forma oportunista, hará por sí solo que algunas personas intenten dejar de fumar. Este consejo debe ir seguido de un apoyo para dejar el tabaco que, si es posible, incluya una combinación de apoyo conductual y farmacoterapia. Estos pasos pueden simplificarse en los tres conceptos (A, B, C) de: preguntar, dar un consejo breve y dar apoyo para dejar el tabaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:2621-7.
2. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92:1094-100.
3. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:276-92.
4. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003;107:973-7.
5. Stewart RA, White HD, Kirby AC, Heritier SR, Simes RJ, Nestel PJ, et al. White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation*. 2005;111:1756-62.
6. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med*. 1995;332:1198-203.
7. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303-9.
8. Waters D, Lesperance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Hudgin R, et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic

- evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. CCAIT Study Group. *Circulation*. 1996;94:614-21.
9. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647-58.
  10. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*. 1995;91:1749-56.
  11. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111:2684-98.
  12. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ*. 2004;329:200-5.
  13. Price JF, Mowbray PJ, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999;20:344-53.
  14. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg*. 2003;38:329-34.
  15. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, Van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care*. 1998;16:177-82.
  16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007;26:81-157.
  17. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005;42:67-74.
  18. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-633.
  19. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. *Stroke*. 1999;30:1999-2007.
  20. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11-29.
  21. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tobacco Control*. 2005;14:315-20.
  22. Negri E, La Vecchia C, Nobili A, D'Avanzo B, Bechi S. Cigarette smoking and acute myocardial infarction. A case-control study from the GISSI-2 trial. GISSI-EFRIM Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto — Epidemiologia dei Fattori di Rischio dell'infarto Miocardico. *Eur J Epidemiol*. 1994;10:361-6.
  23. Hausteil K. Tobacco or Health. Berlin: Springer; 2002.
  24. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87:195-200.
  25. Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci*. 2001;100:459-65.
  26. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine & Tobacco Research*. 2001;3:249-55.
  27. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med*. 1994;97:242-9.
  28. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:589-94.
  29. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500.
  30. Hasdai D, Bell MR, Grill DE, Berger PB, Garratt KN, Rihal CS, et al. Outcome > or = 10 years after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1997;79:1005-11.
  31. Van Domburg RT, Meeter K, Van Berkel DF, Veldkamp RF, Van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:878-83.
  32. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994;120:458-62.
  33. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*. 1987;221:253-60.
  34. Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C, Thomas WM, Estacio RO, Bartelson BB, et al. Reduction in the incidence of acute myocardial infarction associated with a citywide smoking ordinance. *Circulation*. 2006;114:1490-6.
  35. USDHHS. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Rockville: United States Department of Health and Human Services; 1964.
  36. Balfour DJ. Neural mechanisms underlying nicotine dependence. *Addiction*. 1994;89:1419-23.
  37. Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:295-314.
  38. Rose J, Behm F, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: Implications for addiction. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56:99-107.
  39. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res*. 1994;653:278-84.
  40. Corrigan WA, Franklin KJB, Coen KM, Clarke P. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*. 1992;107:285-9.
  41. McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine Tob Res*. 2004;6:655-9.
  42. Hajek P, Gillison F, McRobbie H. Stopping smoking can cause constipation. *Addiction*. 2003;98:1563-7.
  43. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res*. 2007;9:315-27.
  44. Etter JF. Comparing the efficacy of two Internet-based, computer-tailored smoking cessation programs: a randomized trial. *J Med Internet Res*. 2005;7:e2.
  45. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA, Gnys M, Richards T, Kassel JD. Individual differences in the context of smoking lapse episodes. *Addict Behav*. 1997;22:797-811.
  46. Mabry PL, Tooze JA, Moser RP, Augustson EM, Malcolm RJ, Benowitz NL. Nicotine, cotinine, withdrawal, and craving patterns during smoking and nicotine nasal spray use: results from a pilot study with African American men. *Nicotine Tob Res*. 2007;9:65-82.
  47. Smoking-related behaviour and attitudes, 2006. Newport: Office for National Statistics; 2006.
  48. West R, McEwen A. Sex and Smoking: Comparisons between male and female smokers. London: No Smoking day; 1999.
  49. West R, Sohal T. "Catastrophic" pathways to smoking cessation: findings from national survey. *BMJ*. 2006;332:458-60.



50. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, Lynn WR, Pechacek TF, Hartwell TD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. *Tob Control*. 1997;6 Suppl 2:S57-62.
51. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J Prev Med*. 2008;34:102-11.
52. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99:29-38.
53. New Zealand Smoking Cessation Guidelines. Wellington: Ministry of Health; 2007.
54. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000165.
55. Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. *Br Med J*. 1979;2:231-5.
56. McEwen A, West R, McRobbie H. Effectiveness of specialist group treatment for smoking cessation vs. one-to-one treatment in primary care. *Addict Behav*. 2006;31:1650-60.
57. Judge K, Bauld L, Chesterman J, Ferguson J. The English smoking treatment services: short-term outcomes. *Addiction*. 2005;100 Suppl 2:46-58.
58. Treating tobacco use and dependence. Rockville: United States Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research Quality; 2000.
59. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD002850.
60. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001292.
61. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001007.
62. Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: Effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Prev Med*. 2007;44:230-4.
63. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2002;162:1267-76.
64. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Rev*. 2006;(2).
65. McRobbie H. Zyban: non-nicotine aid to smoking cessation. *Prescriber*. 2001;12:23-8.
66. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031.
67. Aubin H-J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:45-52.
68. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary Number 52*. London: The Pharmaceutical Press; 2006.
69. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;70:801-5.
70. West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakina AG. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197:371-7.
71. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006103.
72. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 1994;154:989-95.
73. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf*. 1998;18:297-308.
74. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:429-41.
75. McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction*. 2001;96:1547-51.
76. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*. 2003;24:946-55.
77. McRobbie H, Hajek P, Bullen C, Feigen V. Rapid review of non-NHS treatments for smoking cessation. London: National Institute of Clinical Excellence; 2006.
78. McRobbie H, Thornley S, Lin R, Bullen C, Hajek P, Laugesen M, et al. The effects of three novel nicotine replacement therapies on the relief of tobacco withdrawal symptoms. Portland: Society for Research on Nicotine and Tobacco, 14th Annual Meeting; 2008.
79. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:39-53.
80. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146.
81. Ussher M. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD002295.