

Revisión

Eficacia de la farmacoterapia en la eliminación del tabaquismo

DR. AGUSTIN BAYOT MESTRE

Psicólogo. Universidad de Valencia (España)

RESUMEN

A diferencia de las décadas anteriores en las que únicamente se aplicaban tratamientos comportamentales en la eliminación del tabaquismo, en la actualidad se ha producido un aumento drástico en la aplicación de procedimientos farmacológicos.

Por lo tanto, el objetivo de este artículo consiste en analizar la eficacia terapéutica de los agentes farmacológicos más utilizados en la reducción del hábito de fumar. En primer lugar, se han revisado las investigaciones en las que se ha aplicado la terapia de sustitución de nicotina (chicle de nicotina y parches de nicotina). En segundo lugar, también se ha analizado la eficacia terapéutica de otros fármacos, tales como bupirona, clonidina, acetato de plata y doxepina.

Palabras Clave: Tratamiento farmacológico. Tabaquismo. Eficacia terapéutica.

SUMMARY

Unlike previous decades when only behavioural treatments were applied in the elimination of smoking, recently there has been a drastic increase in the application of pharmacological treatments.

Therefore, the objective of this article is to analyse the therapeutical effectiveness of the pharmacological agents most used in the reduction of the smoking. First, we review the research where nicotine substitution therapy (nicotine chewing-gum or patches) has been used. Second, we also analyse the therapeutical effectiveness of other medicines, such as bupirone, clonidine, silver acetate and doxepin.

Key Words: Pharmacological treatments. Smoking. Therapeutical effectiveness.

CORRESPONDENCIA A:

Dr. Agustín Bayot
C/. Bilbao, 10-6.º-24.ª
46009 Valencia
ESPAÑA

RÉSUMÉ

A différence des décennies passées, où on appliquait uniquement des traitements pour le comportement en vue de l'élimination du tabagisme, actuellement on assiste à une augmentation considérable de l'application de traitements pharmacologiques.

Néanmoins, l'objectif de cet article consiste à analyser l'efficacité thérapeutique des agents pharmacologiques les plus utilisés pour la diminution de l'habitude du tabac. En premier lieu, on a révisé les recherches dans lesquelles on appliquait la thérapie de substitution de la nicotine (chewing gum de nicotine et timbre de nicotine). En second lieu, on a aussi analysé l'efficacité thérapeutique d'autres moyens pharmacologiques, comme la bupirone, la clonidine, l'acétate d'argent et la doxépine.

Mots Clé: Traitement pharmacologique. Tabagisme. Efficacité thérapeutique.

1. INTRODUCCION

El tratamiento farmacológico del tabaquismo no es una idea nueva (Kozlowski, 1986). Sin embargo, la búsqueda de tratamientos farmacológicos eficaces se ha incrementado drásticamente en los últimos diez años. Fundamentalmente, este hecho es debido a que el tabaquismo es un trastorno de dependencia (DSM III-R, 1987), las estrategias comportamentales no tienen un importante efecto (sobre todo para mantener la abstinencia a largo plazo) (Chapman, 1985) y que la dependencia nicotínica es cada vez más importante en los fumadores debido a un proceso de selección. Dicho proceso, está ocurriendo debido a que las personas que dejan su hábito parecen ser menos dependientes de la nicotina. Si esta tendencia continúa, en los próximos diez o veinte años, la población fumadora será, exclusivamente, aquella que tenga una alta dependencia nicotínica (Bayot, 1994; Hughes, 1988b). Sin embargo, no existen los datos empíricos suficientes que apoyen esta hipótesis (Hughes, 1993).

2. TERAPIA DE SUSTITUCION DE NICOTINA

2.1. Chicle de Nicotina (Nicotine Chewing Gum)

La aceptación de la nicotina como un sustituto del tabaco fue indicado en primer lugar por Johnston (1942). Pero, aunque el chicle de nicotina fue desarrollado en

Suecia por Ove Ferno y colaboradores (Ferno, Lichtneckert y Lundgren, 1973), éste fue introducido en 1984 (Hughes y Miller, 1984) como la primera ayuda farmacológica demostrada para el abandono del hábito tabáquico. Este procedimiento se creó bajo el supuesto de que el síndrome de abstinencia de la nicotina podría superarse una vez abandonados los cigarrillos. Además, en ese período, también podría eliminarse la dependencia psicológica. Este tratamiento está específicamente elaborado para fumadores duros (más de 30 cigarrillos por día) (Becoña y Galego, 1988). El chicle de nicotina tiene que masticarse durante 20 o 30 minutos, aproximadamente. En líneas generales, una vez iniciado el tratamiento farmacológico hay que abandonar los cigarrillos (Ferno, Lichtneckert y Lundgren, 1973).

En la actualidad, existen una serie de revisiones que analizan la eficacia del chicle de nicotina (Cepeda-Benito, 1993; Fagerström, 1988; Hughes, 1993; Lam, Sze, Sacks y Chalmer, 1987; Tang, Law y Wald, 1994; Silagy, Mant, Fowler y Lodge, 1994). Concretamente en España, Becoña (1987d) también ha realizado una revisión respecto del tema que se está tratando. De esta última revisión, se pueden extraer las siguientes conclusiones (Becoña y Galego, 1988): 1) el chicle de nicotina es más eficaz que el chicle placebo cuando se utiliza dentro de un programa de tratamiento específico para dejar de fumar; y, además, cuando los

pacientes son tratados por un terapeuta especializado en el tratamiento de fumadores; 2) el chicle de nicotina es más eficaz en fumadores duros; 3) cuando es el médico general el que aplica el tratamiento, los resultados que se obtienen, al año de seguimiento, en tasas de abstinencia son pobres y de alto coste económico para el sujeto en comparación con otro procedimiento comportamental u otros procedimientos de tipo médico, como la simple advertencia; y 4) los mejores resultados se han obtenido cuando se ha combinado con un procedimiento comportamental.

Descripción de los estudios revisados

Los resultados obtenidos por Fagerström (1982) se encuentran en la línea de las conclusiones indicadas con anterioridad. Este autor, como puede observarse en la tabla N.º 1, obtuvo los mejores resultados cuando se combinó el tratamiento comportamental y el chicle de nicotina. La investigación estuvo formada por 100 pacientes (41 hombres y 59 mujeres). Dichos pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento (se les administró nicotina por medio del chicle de nicotina -2 mg.- dentro de un programa aleatorio de administración de la nicotina) y al grupo control placebo (se les administró un chicle placebo). (El término inglés *ad lib* se ha traducido como programa aleatorio de administración de nicotina). Todos los sujetos recibieron tratamiento psicológico (con un promedio de 77 sesiones -el autor no indica el tipo de tratamiento que se aplicó-). Además, a todos se les indicó que el chicle contenía nicotina.

La tasa de abstinencia, para el grupo experimental, fue de 90%, 76% y 63% (al mes, tres meses y seis meses de seguimiento, respectivamente), frente al 60%, 52% y 45%, para el grupo control (hubo diferencias significativas en los tres períodos de seguimiento).

Respecto del nivel de dependencia (medido por el FTQ -Fagerström, 1978-), a los seis meses de seguimiento, los altos dependientes a la nicotina obtuvieron una tasa de abstinencia de 71% en el grupo

experimental frente a un 39% en el grupo placebo. En contraste, los sujetos con una baja dependencia, seguían abstinentes el 75% y el 65%, respectivamente.

Aunque Fagerström (1982) concluye que el tratamiento con nicotina es más eficaz que el tratamiento placebo (sobre todo para los sujetos con un mayor nivel de dependencia), y que es más adecuado combinarlo con un tratamiento psicológico, la crítica más importante que puede realizarse a este autor consiste en determinar la eficacia relativa que produce cada tratamiento por separado (psicológico vs. farmacológico). Además, no indica el número de chicles consumidos -en general y, de forma separada, por los grupos de alta/baja dependencia- y el número de abandonos.

Por otra parte, Hall, Tunstall, Rugg, Jones y Benowitz (1985) intentaron delimitar la eficacia (en una muestra formada por 64 hombres y 56 mujeres) de tres tipos de tratamiento: 1) intervención comportamental intensiva -formada por una técnica aver-siva para eliminar el tabaquismo, entrenamiento en habilidades para prevenir la recaída y entrenamiento en relajación- más chicle de nicotina; 2) chicle de nicotina más mínimo tratamiento comportamental y 3) intervención comportamental intensiva. Todos los sujetos, al inicio de la intervención, depositaron 75 dólares (los autores no indican si hubo costo de respuesta; es decir, no indican si se trabajó según la lógica de los contratos de contingencia).

Los resultados obtenidos indican una diferencia significativa entre el tratamiento combinado y los otros dos grupos. A las tres semanas de seguimiento, las tasas de abstinencia entre el grupo de tratamiento combinado, el grupo de nicotina y el grupo de tratamiento comportamental fue, respectivamente, de 95%, 81% y 78%. A las 12 semanas: 75%, 58% y 47%. A las 26 semanas: 59%, 47% y 31%, respectivamente. A las 52 semanas: 44%, 37% y 28%, respectivamente. Como se puede apreciar en la tabla 1, en los fumadores más dependientes (en función de los niveles de cotinina en sangre -los autores no indican los criterios que siguieron para delimitar a los altos/bajos

dependientes-), se obtuvieron tasas más altas con el chicle de nicotina que en los menos dependientes. Los predictores de éxito terapéutico más importantes fueron el nivel de dependencia (FTQ -Fagerström, 1978-), el número de cigarrillos por día consumidos (durante el pretratamiento); pero, sobre todo, los niveles de cotinina en sangre.

En una investigación posterior, estos mismos autores (Hall, Tunstall, Ginsberg, Benowitz y Jones, 1987) asignaron 139 sujetos a un diseño factorial. Este diseño estaba formado por dos factores: un tratamiento comportamental (con dos niveles: intensivo -14 sesiones- o de mínimo contacto -5 reuniones-) y un tratamiento farmacológico (con dos niveles: chicle de nicotina -2mg.- o un chicle placebo). Los dos tipos de chicles tenían las mismas características y fueron administrados durante un año.

Hall, Tunstall, Ginsberg, Benowitz y Jones (1987) hipotetizaron que: a) el chicle de nicotina puede producir tasas de abstinencia más altas que el chicle placebo; b) el tratamiento comportamental intensivo puede producir tasas de abstinencia más altas que el tratamiento de mínimo contacto; c) el tratamiento comportamental más el chicle de nicotina pueden producir las tasas más altas que las otras tres condiciones de tratamiento; y d) la mayor dependencia nicotínica puede producir la mayor eficacia únicamente para el chicle de nicotina. Como predijeron los autores, el chicle de nicotina fue más eficaz que el placebo (en la semana 26: 49% y 28%, respectivamente; semana 52: 44% y 21%, respectivamente -aunque no hubo diferencias significativas en la semana 12 de seguimiento-). Pero, sorprendentemente, el tratamiento de mínimo contacto fue más eficaz que el tratamiento comportamental intensivo (60% frente al 39% en la semana 12). Además, la interacción entre el chicle de nicotina y el tratamiento comportamental no fue significativa.

A diferencia de los resultados obtenidos en 1985, Hall, Tunstall, Ginsberg, Benowitz y Jones (1987), respecto de los predictores de éxito terapéutico, únicamente las puntuaciones en la escala de dependencia

(Fagerström, 1978) predijo una eficacia diferencial del chicle de nicotina; pero esta relación fue curvilínea y no significativa.

Respecto de la eficacia diferencial entre el tratamiento comportamental intensivo y el tratamiento de mínimo contacto se podría explicar, quizás, a que un mayor énfasis en auto-manejo -inherente en el tratamiento comportamental- podría desanimar a los sujetos el uso del chicle de nicotina. Pero, tal como indican los autores, entre las dos condiciones no hubo diferencias ni en el número de sujetos que utilizaron el chicle ni en el consumo de los mismos.

Por otra parte, hubiera sido de vital importancia que estos autores hubieran aportado los datos relativos a la eficacia relativa de los cuatro niveles de tratamiento de forma separada; asimismo, no indican el número de chicles consumidos ni la forma en la cual se administró (programa fijo - el término inglés *fixed* se ha traducido como programa fijo de administración de la nicotina- o un programa aleatorio).

En la misma línea de los resultados obtenidos por la British Thoracic Society (1983), han aparecido una serie de estudios en los cuales es el propio médico el que aplica el tratamiento para eliminar el comportamiento adictivo por medio del chicle de nicotina (Fortmann, Killen, Telch y Newman, 1988; Hughes, Gust, Keenan, Fenwich y Healey, 1989; Wilson, Taylor, Gilbert, Best, Lindsay, Willms y Singer, 1988). Concretamente, Hughes, Gust, Keenan, Fenwich y Healey (1989) no encontraron diferencias en las tasas de abstinencia (al finalizar el tratamiento y al año de seguimiento) entre el grupo tratado con el chicle de nicotina y un grupo placebo. Esta investigación estuvo formada con una muestra de 315 fumadores (137 hombres -43%- y 178 mujeres -57%-). Los fumadores fueron aleatoriamente asignados a dos grupos de tratamiento: un grupo tratado con el chicle de nicotina -2 mg.- y un grupo de tratamiento placebo. Inicialmente, los fumadores recibieron un breve consejo de médicos y enfermeras (entre 29 y 35 minutos), material informativo y una sesión de seguimiento (entre 12 y 20 minutos), una semana

después de haber abandonado el hábito tabáquico. Los facultativos (13 médicos de dos hospitales distintos) que dirigían la investigación no tenían experiencia previa sobre el tratamiento del tabaquismo.

Los fumadores del grupo tratado con nicotina tenían que interrumpir su hábito inmediatamente. Estos, tenían que masticar un chicle lentamente, únicamente cuando tenían un gran deseo de fumar. Respecto de los sujetos del grupo placebo, éstos recibían las mismas instrucciones. La diferencia, únicamente consistía en que el chicle no contenía nicotina (éste tenía las mismas características que el chicle de nicotina, en cuanto gusto, sabor, etc...). Por otra parte, el número de abandonos fue de 55 pacientes.

Respecto de la prevalencia de las tasas de abstinencia, los resultados en el grupo tratado con el chicle de nicotina fueron de 75%, 54%, 29% y 21% (en los períodos de seguimiento de una semana, un mes, seis meses y un año, respectivamente). Frente a un 75%, 41%, 19% y 19% (en los mismos períodos mencionados anteriormente) en el grupo de tratamiento placebo.

En los períodos de seguimiento de un mes y seis meses, hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento mencionados anteriormente. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los períodos de una semana y un año. Estos resultados están en la línea de otros existentes en la literatura especializada (British Thoracic Society, 1983; Campbell, Lyona y Prescott, 1987; Jamrozik, Vessey, Fowler et al., 1984), en los que también se pone de manifiesto que el tratamiento con el chicle de nicotina no ofrece una tasa de abstinencia superior cuando es aplicado en la práctica médica habitual (sobre todo a largo plazo).

En cambio, estos datos parecen estar en desacuerdo con los obtenidos por Fortmann, Killen, Telch y Newman (1988). Este estudio (N= 600) pertenece al Proyecto Stanford, para eliminar el hábito de fumar. Estos autores utilizaron un diseño factorial completamente cruzado. Estaba formado por un factor farmacológico (con cuatro

niveles: chicle de nicotina -aplicado en un programa fijo-, chicle de nicotina -aplicado en un programa aleatorio-, un chicle placebo y un nivel sin tomar chicle) y un factor psicológico (con tres niveles: módulos de prevención de la recaída auto-elegida, módulos administrados aleatoriamente y sin pertenecer a ningún módulo. En este artículo, estos autores únicamente se centran en el factor farmacológico. El objetivo de la investigación se centró en determinar la eficacia del chicle de nicotina combinado con la prevención de la recaída por medio de materiales auto-administrados.

Respecto de los resultados obtenidos, no hubo diferencias entre los cuatro grupos. Sin embargo, cuando se tomaron los dos grupos que tomaron el chicle de nicotina (conjuntamente) frente a los otros dos grupos, sí que hubo diferencias significativas, tanto a los dos como a los seis meses de seguimiento (con una tasa de abstinencia -a los seis meses- de 30% y 22%, respectivamente). No hubo diferencias en función de la forma de administrar la nicotina (30% y 30% de abstinencia a los 6 meses, respectivamente).

Quizás, las diferencias existentes entre los resultados obtenidos por Hughes, Gust, Keenan, Fenwich y Healey (1989) y los datos iniciales obtenidos por Fortmann, Killen, Telch y Newman (1988), puedan explicarse por medio de:

1. Fortmann, Killen, Fenwich y Healey (1988) excluyeron de la investigación al 65% de los participantes que no habían sido capaces de abstenerse sin fumar por un período de 48 horas, previo a la aplicación del tratamiento. Sin embargo, Hughes, Gust, Keenan, Fenwich y Healey (1989) no realizaron ninguna exclusión.

2. Fortmann, Killen, Telch y Newman (1988) no verificaron bioquímicamente a todos los abstinentes, frente a Hughes que sí que lo realizó.

3. Fortmann, Killen, Telch y Newman (1988) utilizaron materiales de auto-ayuda. En cambio, Hughes aplicó un breve consejo a los fumadores (por parte de los médicos y de las enfermeras).

En una publicación posterior, estos mismos autores (Killen, Fortmann, Newman y Varady (1990) aplicaron el mismo diseño experimental a una muestra más elevada (N= 1218). El seguimiento fue de 12 meses.

Respecto de los resultados obtenidos, la muestra de hombres pertenecientes a los grupos a los cuales se les aplicó el chicle de nicotina obtuvieron las tasas de abstinencia más altas en todos los seguimientos. En contraste, aquéllas fueron superiores entre las mujeres a las cuales no se aplicó tratamiento. Por ejemplo, a los 12 meses de seguimiento, entre los hombres, los resultados fueron: programa aleatorio: 22%; programa fijo: 29%; placebo: 15% y no chicle: 19%. En cambio, entre las mujeres, en el mismo período de seguimiento, los resultados fueron: 16%, 20%, 22% y 18%, respectivamente.

Los autores también intentaron delimitar si había una relación entre el nivel de dependencia (ésta fue medida por SDI -versión modificada del FTQ, Fagerström, 1978-). Los datos indicaron que los sujetos que obtenían una baja puntuación en el SDI, obtuvieron tasas de abstinencia más altas en todos los seguimientos (por ejemplo a los 12 meses: alta dependencia: 16%; baja dependencia: 25%).

Por otra parte, cuando los resultados se obtuvieron en los sujetos con una dependencia alta y, al mismo tiempo, se les aplicó el chicle de nicotina, únicamente existieron diferencias significativas a los dos meses. Las tasas de abstinencia fueron el 32'6% en los fumadores con una alta dependencia y el chicle de nicotina frente a un 21'5% en los altos dependientes a los que se les aplicó un tratamiento placebo y a los que no se les administró ningún chicle.

Excepto en la cuarta semana de tratamiento (el tratamiento constaba de 8), se estableció una relación lineal entre el nivel de dependencia y el ansia de fumar. Puesto que el ansia es un factor importante que afecta a la recaída (Russell, 1988), es un dato a tener en cuenta el hecho de que entre los hombres, a los que se les administró el chicle de nicotina (programa fijo), obtuvieron puntuaciones inferiores que en los

demás grupos. En cambio, entre las mujeres, no hubo diferencias significativas.

Además, es uno de los primeros estudios controlados que informan sobre un beneficio significativo en la aplicación de un programa fijo de administración de la nicotina (a diferencia de Goldstein, Niaura, Follich y Abrams, 1989). Sin embargo, cuando se aplicó en un programa aleatorio, los resultados no fueron superiores a los obtenidos en los otros dos grupos de tratamiento restantes.

En un estudio de características similares, Wilson, Taylor, Gilbert, Best, Lindsay, Willms y Singer (1988) evaluaron las tasas de abstinencia alcanzadas al año de haber finalizado la intervención. 83 médicos de medicina general fueron distribuidos aleatoriamente en la aplicación de uno de los siguientes tratamientos: 1) grupo de asistencia normal (N= 601); 2) chicle de nicotina más información sobre los peligros del tabaco (N= 726). Los médicos indicaban a los pacientes que intentaran abandonar su hábito de la forma que ellos consideraran oportuna y ofrecían el chicle de nicotina y 3) chicle de nicotina más tratamiento (N= 608); los médicos fueron entrenados en intervención terapéutica. Dicha intervención estaba formada por ayuda para dejar de fumar, chicle de nicotina y cuatro sesiones de seguimiento. El grado de abstinencia de los pacientes fue evaluada por medio de auto-informes y validada por medio de los niveles de cotinina en saliva. Con un seguimiento de un año, las tasas de abstinencia fueron de 8'8% en el tercer grupo, frente al 4'4% y al 6'1%, en el primer y segundo grupo, respectivamente.

Goldstein, Niaura, Follick y Abrams (1989) utilizaron cuatro grupos de tratamiento: 1) tratamiento comportamental y chicle de nicotina -programa fijo-; 2) tratamiento comportamental y chicle de nicotina -programa aleatorio-; 3) educación y chicle de nicotina -programa fijo-; y 4) educación y chicle de nicotina -programa aleatorio-.

En el grupo que recibió tratamiento comportamental se les aplicó un entrenamiento intensivo en habilidades cognitivo-

comportamentales (reestructuración cognitiva, prevención de la recaída, entrenamiento en relajación y solución de problemas).

En el grupo que recibió educación, se les administró materiales didácticos sobre tabaquismo y salud, estrategias cognitivas y comportamentales para dejar de fumar.

Todos los sujetos recibieron 10 sesiones de tratamiento. Por otra parte, se estableció un contrato de contingencia (todos los participantes depositaron 130 dólares al inicio del tratamiento, de los cuales se devolvieron 30 a los sujetos que realizaron todos los seguimientos). Por otra parte, el número de abandonos fue de 18 fumadores (16'8%).

A los sujetos pertenecientes al grupo de tratamiento de nicotina con un programa fijo se les indicó que masticaran un chicle cada hora (independientemente de la urgencia que tenían para fumar) durante la primera semana, hora y media en la segunda semana, hasta un intervalo de 6 horas en las semanas 9 y 10 (aquí finalizó el tratamiento). En los grupos en los cuales el chicle de nicotina se administró en un programa aleatorio, se indicó a los pacientes que tomaran un chicle únicamente cuando sentían un gran deseo de fumar (a las diez semanas de tratamiento se interrumpió la administración del chicle de nicotina).

Respecto de los resultados, no hubo diferencias significativas entre los cuatro grupos al finalizar el tratamiento (con una tasa de abstinencia de 52%, 58'3%, 40% y 50%, respectivamente). En cambio, sí que hubo diferencias significativas (a los 6 meses de seguimiento -con unas tasas de abstinencia de 32%, 41%, 22'7% y 11'1%, respectivamente-), a favor de los sujetos que fueron entrenados en habilidades cognitivo-comportamentales. Estos resultados, quizás, puedan ser explicados por medio de que el entrenamiento en habilidades cognitivo-comportamentales son más eficaces para prevenir la recaída (que en el tratamiento en sí mismo). Estos resultados se encuentran en la línea de los obtenidos por otros autores (Abrams, Monti, Pinto, Elder, Brown y Jacobus, 1987; Marlatt y Gordon, 1985; Shiffman, 1985). Sin embargo, no hubo diferencias significativas, respecto de las

tasas de abstinencia, en función de la forma de administrar la nicotina (programa fijo vs. programa aleatorio). No obstante, los fumadores con una alta dependencia nicotínica, obtuvieron unos resultados algo más eficaces en los sujetos que pertenecían al programa de administración fija de la nicotina.

Estos resultados están, en parte, en desacuerdo con los obtenidos por otros autores. Quizá, sea debido a las deficiencias metodológicas que presenta este trabajo. Por ejemplo, menos del 50% de los pacientes integrados en el programa fijo siguió estrictamente la dosis prescrita. Por consiguiente, no puede considerarse un estudio riguroso orientado a determinar la eficacia relativa de los programas fijos y aleatorios.

En líneas generales, a partir de los estudios mencionados anteriormente, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Los niveles estables de nicotina en sangre que proporcionan los programas fijos pueden ser más eficaces para controlar el síndrome de abstinencia (Hughes y Hatsukami, 1985; Hughes y Hatsukami, 1986; West, Jarvis, Russell, Carruthers y Feyrabend, 1984).
2. El uso del chicle de nicotina dentro de un programa fijo puede, también, reducir la probabilidad de desarrollar una dependencia al chicle de nicotina.
3. Los programas fijos producen tasas de abstinencia superiores frente a los programas aleatorios (Killen, Fortmann, Newman y Varady, 1990) (Tabla N.º 1).

En líneas generales, estos datos se encuentran de acuerdo con los obtenidos en las revisiones realizadas (Tabla N.º 2). Cuando se combina tanto el chicle de nicotina con un tratamiento comportamental intensivo, tanto al final de la intervención como a largo plazo se observan diferencias significativas frente a un chicle placebo. Sin embargo, cuando se aplica un breve tratamiento comportamental, dichas diferencias únicamente aparecen a corto plazo (Cepeda-Benito, 1993). Además, en aquellas personas que presentan una dependencia nicotínica más elevada, se obtienen unos resultados

más favorables cuando el chicle contiene 4 mg. de nicotina. Sin embargo, al menos en Gran Bretaña, dichos chicles únicamente pueden obtenerse bajo prescripción facultativa (Tang, Law y Wald, 1994).

2.2. Tabaco en Polvo (Smokeless Tobacco)

El tabaco en polvo, consumido sin fumar, es adictivo, puede causar dependencia física y está asociado a muchos riesgos para la salud (Hatsukami, Nelson y Jensen, 1991). Sin embargo, muy pocas investigaciones (así como la aplicación de tratamientos) se han realizado hasta el momento actual. Respecto de los resultados obtenidos en los tratamientos que se han realizado, son ciertamente desalentadores. Glover (1986) adaptó el programa utilizado por la Sociedad Americana de Cáncer para fumadores de tabaco en polvo. Con un seguimiento de seis meses, únicamente se obtuvo un 2'3% de abstinencia, frente a un 38% conseguido por los fumadores de cigarrillos. En la misma línea se encuentran los resultados obtenidos por Eakin, Severson y Glasgow (1989). Estos autores aplicaron un tratamiento formado por tres sesiones de tratamiento cognitivo-comportamental, prevención de la recaída e información acerca de los riesgos que ocasiona dicha adicción. De los 21 sujetos que formaban parte del estudio, al finalizar el tratamiento, únicamente 9 habían eliminado su hábito. A los tres meses de seguimiento, 4 personas permanecían abstinentes. Una posible explicación de los resultados obtenidos se debe a la corta duración del tratamiento, dadas las características de la muestra utilizada.

Hatsukami, Anton, Keenan y Callies (1992) realizaron dos experimentos sobre la abstinencia de los fumadores de tabaco en polvo. En el primer estudio se analizó el efecto de la abstinencia; y en el segundo, se intentó determinar el efecto de diferentes dosis del chicle de nicotina sobre los efectos de la abstinencia. En el primer estudio se formaron dos grupos (siendo tomados los fumadores aleatoriamente): 1) continuar fumando de la forma habitual (N= 10); y 2) privación del consumo sin administrar chicles de nicotina. En el segundo estudio se formaron tres grupos a doble ciego:

1) privación más un chicle que no contenía nicotina (N= 20); 2) privación más un chicle de nicotina de 2 mg. (N= 20); y 3) privación más un chicle de nicotina de 4 mg. (N= 20). En el primer experimento, los resultados indicaron un aumento de las siguientes variables: ansia, dificultad de concentración, inquietud y apetito. Sin embargo, en el segundo estudio, el chicle de nicotina (en función de las distintas dosis administradas) no tuvo un efecto significativo en reducir el síndrome de abstinencia (no obstante, hay que indicar que los fumadores que presentaban niveles altos de cotinina en sangre obtuvieron mejores resultados).

Estos resultados presentan problemas de generalización, ya que en el estudio hubo una serie de limitaciones metodológicas. Las más importantes son: 1) la dificultad de verificar bioquímicamente los niveles sanguíneos en los fumadores de tabaco en polvo; 2) 4 fumadores presentaban niveles altos de cotinina en sangre. Es posible que este hecho limitara los efectos del chicle de nicotina. Sin embargo, cuando se analizaron los datos sin los cuatro fumadores con niveles altos de cotinina, tampoco aparecieron diferencias entre los distintos grupos; y 3) la utilización de muestras reducidas.

2.3. Parches de Nicotina (Nicotine Transdermal Patch)

La administración de los parches de nicotina es un procedimiento relativamente nuevo en el tratamiento del tabaquismo. Concretamente, fue en 1985 cuando se demostró que podía reducir el síndrome de abstinencia e incrementar las tasas de abstinencia cuando se combinaba con un tratamiento comportamental (Abelin, Ehram, Buhler-Reichert, Imhof, Muller, Thommen et al., 1989; Rose, Herskovik, Trilling y Jarvik, 1985). Sin embargo, su prescripción, al menos en Estados Unidos, únicamente data desde diciembre de 1991 (citado en Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994).

Actualmente, existen una serie de revisiones en las que se analiza la eficacia terapéutica de los parches de nicotina (Fiore, Jorenby, Baker y Kenford, 1992; Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994; Palmer,

Buckley y Faulds, 1992; Silagy, Mant, Fowler y Lodge, 1994; Tang, Law y Wald, 1994). En líneas generales, los aspectos más importantes en este tipo de tratamiento son: tipo de parche (16 horas vs. 24 horas), duración del tratamiento, dosis de nicotina, reducción de la dosis, etc.

Respecto de los resultados obtenidos, las tasas de abstinencia obtenidas con el parche de nicotina es superior al parche placebo (Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994; Silagy, Mant, Fowler y Lodge, 1994; Tang, Law y Wald, 1994) (Tabla N.º 3), se obtienen los mismos resultados en relación a la duración diaria de su uso (16 vs. 24 horas al día) (Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994), su eficacia no parece incrementarse a partir de las ocho semanas de tratamiento (Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994) y la eficacia está menos relacionada con el nivel de dependencia nicotínica (Tang, Law y Wald, 1994). Además, las tasas de abstinencia se incrementan cuando el parche de nicotina se combina con un tratamiento psicológico intensivo frente a un breve tratamiento psicológico (41'5% y 22'8% al final del tratamiento frente al 26'5% y 19'5% a los seis meses de seguimiento, respectivamente) (Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994).

Por otro lado, además de presentar menores efectos secundarios, frente al chicle de nicotina (Fagerström, Hurt, Sawe y Tonnesen, 1992; Hughes y Glaser, 1993; Palmer, Buckley y Faulds, 1992), este procedimiento terapéutico resultaría de vital importancia en pacientes psiquiátricos. Hartman, Leong, Glynn, Wilkins y Jarvik (1991) intentaron delimitar la eficacia terapéutica de los parches de nicotina en pacientes psiquiátricos. Con una muestra de 14 fumadores psiquiátricos (no presentaban ningún tipo de enfermedad cardíaca o pulmonar ni adicción a otras drogas), utilizaron un diseño cruzado a doble ciego. Estos autores, formaron dos grupos: a) a los sujetos se les aplicaron parches que contenían nicotina; y b) a los sujetos se les aplicaron parches que contenían agua (placebo). Los resultados demostraron que aquellos sujetos que llevaban parches de nicotina, redujeron moderadamente (pero, estadísticamente significativa) su consumo de cigarrillos.

Por consiguiente, al menos en aquellos fumadores que por sus características resulta inviable la aplicación de otros procedimientos, puede resultar una alternativa esperanzadora la utilización de dichos parches.

3. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS

3.1. Bupirona

Existen muchos intentos por encontrar fármacos que posibiliten la eliminación del hábito de fumar. Entre los agentes farmacológicos estudiados, la bupirona es una clase de ansiolítico (no benzodiazepina), relativamente nuevo (Taylor, 1988). Por otra parte, tal como informan los fumadores, uno de los motivos por los cuales se realiza dicho comportamiento es para conseguir un efecto tranquilizador (US DHHS, 1988). Además, uno de los síntomas más importantes del síndrome de abstinencia es el incremento de la ansiedad (Hughes, Higgins y Hatsukami, 1990). Sin embargo, normalmente, no es aconsejable la aplicación de benzodiazepinas para la eliminación del síndrome de abstinencia, debido a sus efectos sedativos y, principalmente, debido a la dependencia (tanto psicológica como física) que puede producir. Puesto que la bupirona, aparentemente, tiene muy pocos efectos secundarios (Newton, Marunycz, Alderidge y Napoliello, 1986) y su potencial para producir dependencia es muy bajo (Lader, 1987; Rickels, Schweitzer, Caanlosi, Casi y Chung, 1988), se puede considerar a este agente farmacológico como una ayuda para eliminar el tabaquismo.

West, Hajek y McNeill (1991) analizaron la eficacia de la bupirona en una prueba a doble ciego. 61 fumadores fueron aleatoriamente asignados a uno de los siguientes grupos: experimental y placebo. Los sujetos del grupo experimental tomaron 3 tabletas al día (15 mg./día), durante las 6 semanas que duró el estudio. En el grupo placebo, se indicó a los pacientes que tomaran el mismo número de comprimidos que en el grupo experimental (dichos comprimidos -en apariencia- eran idénticos a los del grupo experimental).

Los resultados únicamente confirmaron una de las dos hipótesis que plantearon los autores. Mientras sí que hubo una diferencia significativa (con un seguimiento de cuatro semanas) respecto de la tasa de abstinencia (entre el grupo experimental y el grupo placebo -47% y 16%, respectivamente-), no se produjo una reducción de los síntomas del síndrome de abstinencia en los sujetos del grupo experimental frente al grupo placebo. Por consiguiente, este estudio también aporta evidencia acerca de la disociación existente entre el síndrome de abstinencia (tomado en su conjunto) y la tasa de abstinencia. Varios estudios han fracasado en demostrar que los síntomas más severos están asociados con una alta probabilidad de recaída (Hughes, Higgins y Hatsukami, 1990). Puesto que las tasas de abstinencia no están totalmente mediatizadas por la disminución de los síntomas de abstinencia, quizás la eficacia de la bupiriona pueda explicarse por otras vías. Un posible mecanismo consiste en que, esta droga, puede tener una acción relevante sobre las vías reforzadoras del tabaquismo sin alterar los sentimientos subjetivos de la urgencia de fumar. Tal como indica West, Hajek y McNeill (1991), dicha urgencia depende de la interpretación de las señales interoceptivas. Aunque presenta una serie de ventajas frente a otras drogas (se aplican dosis muy bajas, carecen de efectos secundarios -a diferencia de la clonidina y de la nicotina-), estos resultados hay que tomarlos como preliminares. Únicamente se ha probado su eficacia con períodos muy cortos y con muestras reducidas.

3.2. Clonidina

La clonidina es un agonista noradrenérgico alfa-2 que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del tabaquismo (Glassman, Jackson, Walsh, Roose y Rosenfeld, 1984). Estos autores presentan la primera evidencia de una droga, que no sea la nicotina, como una ayuda farmacológica eficaz para abandonar el hábito tabáquico. Esta droga ha demostrado su eficacia al reducir los síntomas del síndrome de abstinencia y aumentar las tasas de éxito terapéutico a corto plazo. Sin embargo, este fenómeno se pro-

duce a costa de importantes efectos secundarios (a diferencia de la bupiriona), tales como sedación (Franks, Harp y Bell, 1989).

Covey y Glassman (1991) realizaron una revisión de nueve ensayos a doble ciego, con el objetivo de determinar la eficacia de la clonidina frente al placebo. Entre los estudios analizados existe una gran variedad en función de la forma en la cual se administró el fármaco, dosis y duración del tratamiento.

Los efectos secundarios (tales como una severa fatiga, labios secos, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos, etc...) ocurrieron más frecuentemente entre los sujetos a los cuales se les administró clonidina que a los que se les administró placebo. Estos datos se encuentran, tal y como se ha indicado anteriormente, en la línea de Franks, Harp y Bell (1989). Por otra parte, hay que indicar que, en los sujetos a los que se administró la clonidina transdermalmente, los efectos secundarios fueron menos importantes.

La abstinencia se verificó bioquímicamente en siete de los nueve estudios. Respecto de aquélla, en todos los casos fue superior en los grupos tratados con clonidina frente a los grupos placebo al finalizar el tratamiento. Además, cuando los resultados de las investigaciones fueron tomados conjuntamente, la proporción de éxito con clonidina fue significativamente superior que la proporción de éxito alcanzada con placebo (39% frente a 21%, respectivamente).

Respecto del seguimiento, únicamente cinco estudios tuvieron en cuenta este aspecto. Los resultados positivos -a favor de la clonidina- obtenidos por Hao y Derson (1988) al finalizar el tratamiento, no se observaron 4'5 meses más tarde, Villagra, Rosenberger y Girolami (1989) encontraron una diferencia significativa (a los tres meses de seguimiento) entre las mujeres, pero no entre los hombres. Por otra parte, tanto Grimaldi, Demaria, Loufrani, Bang y Lagrue (1987) como Davison, Kaplan, Fintel, Parker, Handerson y Haring (1989), no encontraron diferencias significativas dos meses después de haber finalizado el tratamiento. Sin embargo, Glassman, Covey, Stetner, Walsh y Raizman (1988) sí

que encontraron una diferencia significativa, a los 6 meses de seguimiento, (27% y 5%, respectivamente).

Aparte de estos resultados, los datos aportados por Glassman, Stetner, Walsh, Raizman, Fleiss, Cooper y Covey (1988), tal como indica Hughes (1988a), son muy interesantes, puesto que:

a). El éxito terapéutico obtenido por la nicotina y la clonidina indica que éstas, como ayudas farmacológicas para eliminar el tabaco, actúan en distintas vías. La clonidina parece ser especialmente eficaz en la reducción del ansia (Glassman, Jackson, Walsh, Roose y Rosenfeld, 1984) y la irritabilidad (Ornish, Zisook y McAdams, 1988). Por otra parte, la nicotina parece ser especialmente eficaz en eliminar el síndrome de abstinencia; pero, en cambio, tiene un mínimo efecto sobre el ansia (West y Schneider, 1987).

b). Aunque las tasas de abstinencia (a los 6 meses de seguimiento) son similares entre la nicotina y la clonidina (Lam, Sacks, Sze y Chalmer, 1987), ésta no necesita seguir aplicándose como la nicotina (una droga que puede tener efectos perjudiciales; Benowitz, 1986), prolongar la dependencia (Hughes, 1988b), etc. Estos factores (junto a otros como diferencias en efectos secundarios, aceptación de los pacientes y de los facultativos, el tiempo que éstos necesiten y la experiencia que se requiera para prescribir las dos drogas) pueden jugar un rol muy importante en la relativa utilidad de la clonidina vs. el chicle de nicotina.

c). Los resultados obtenidos por Glassman, Covey, Stetner, Walsh y Raizman (1988) indican que el 61% de los sujetos presentaba una historia de depresión mayor; y, entre ellos, sólo obtuvieron un 33% de éxito, al finalizar el tratamiento, frente al 57% conseguido en los sujetos que no presentaban esta problemática. Si los resultados obtenidos por este autor están en lo cierto (aunque, tal y como indica Hughes -1988a-, es necesario replicar la investigación con una muestra más elevada y aleatorizar a los sujetos en los distintos grupos), existen tres posibilidades para explicarlos: 1) ciertas características predisponen a los

fumadores al desarrollo de la depresión y al tabaquismo (por ejemplo, una baja autoestima); 2) los fumadores utilizan la nicotina para auto-medirse su depresión (Goldstein, 1987); y 3) los dos comportamientos son el resultado de un común déficit genético o que los genes que predisponen a la depresión y al tabaquismo están unidos (Hughes, 1988a).

Para finalizar, se analizarán dos aspectos muy importantes: la eficacia terapéutica en función del sexo y, en segundo lugar, el nivel de dependencia nicotínica. En relación al primer aspecto, de los cuatro estudios analizados por Covey y Glassman (1991), tres indicaron una diferencia significativa (a favor de la clonidina) únicamente entre las mujeres. Respecto del segundo punto, Covey, Glassman y Stetner (1990) indican que las ventajas de la clonidina (frente al placebo) son más evidentes entre aquellos fumadores más dependientes (medido por el FTQ -Fagerström, 1978-). Por otra parte, tal y como indica Fagerström (1991), habría que replicar las investigaciones en las cuáles la clonidina no parece ser un buen tratamiento para hombres fumadores que presenten -además- una baja dependencia, que sufran de aumento de peso, dificultad de concentración, etc. Por otra parte, las mujeres altamente dependientes (principalmente, si sufren ansia e hiper-irritabilidad) podrían ser las candidatas más adecuadas para ser tratadas con clonidina.

3.3 Chicle de Acetato de Plata

El chicle de acetato de plata ha demostrado poseer un efecto anti-tabaco a corto plazo (Schmidt, 1977; Kozlowski, 1984; Malcolm, 1986). Sin embargo, no ha sido evaluado bajo condiciones en las cuales se aplicó, conjuntamente, con otras técnicas (Jensen, Schmidt, Pedersen y Dahl, 1991).

Jensen, Schmidt, Pedersen y Dahl (1991) realizaron un estudio en el que se comparó la eficacia del chicle de nicotina (N= 211), chicle de acetato de plata (N= 203) y el chicle inerte (N= 82). Los participantes en la investigación fueron divididos en altos y bajos WPY, en función de su historia de consumo habitual. El WPY fue

definido por los autores como el producto resultante de multiplicar la duración del consumo, en años, de cigarrillos, el número de cigarrillos/día, multiplicado por un coeficiente y dividido por 20. Dicho coeficiente (expresaba el contenido relativo de nicotina) fue de 0'66 en los cigarrillos suaves (0'8-1'2 mg. de nicotina), 1 en los cigarrillos normales (1'2-1'6 mg.) y 1'33 para los cigarrillos con un contenido alto en nicotina (1'6-2'2 mg. Al chicle de acetato de plata se le dió un sabor desagradable; además, debido a los posibles efectos secundarios que pueden aparecer, la dosis se restringió a seis unidades diarias. Tanto en el chicle de nicotina como en el normal, podía ser tomado durante seis semanas sin restricción alguna. Durante las seis semanas siguientes, los tres grupos fueron gradualmente reduciendo su consumo de chicles hasta llegar a cero.

Las tasas de abstinencia no fueron diferentes entre los distintos grupos de tratamiento. A las 26 semanas de haber finalizado el tratamiento, las tasas de abstinencia (para los grupos tratados con nicotina, acetato de plata y el chicle normal) fue de 42%, 28% y 32%, respectivamente, para los sujetos que puntuaron alto en WPY. Sin embargo, para los sujetos que puntuaron bajo en WPY, las tasas de abstinencia fueron de 35%, 74% y 43%, respectivamente. Respecto de los pacientes con bajo WPY, hubo diferencias significativas a favor del chicle de acetato de plata, frente al chicle de nicotina y al chicle normal. Por lo tanto, el chicle de nicotina fue más eficaz que en los otros dos grupos de tratamiento en los fumadores que puntuaron alto en WPY.

De los resultados obtenidos por estos autores se pone de manifiesto la importancia que representa la historia del fumador, en cuanto a su consumo; de esta forma, se podrá aplicar el apoyo farmacológico más adecuado (nicotina, acetato de plata, etc...).

3.4. Doxepina

La doxepina es un antidepresivo tricíclico (Edwards, Murphy, Downs, Ackerman y Rosenthal, 1989). Estos autores compararon la eficacia, en un estudio a doble ciego, de un tratamiento con doxepina (N= 9) y un

tratamiento placebo (N= 10). La dosis de la medicación siguió el siguiente criterio: durante los días 1-3, una cápsula (50 mg./Doxepina); los días 4-6, 2 cápsulas; los días 7-49, 3 cápsulas. En apariencia, tanto las cápsulas que contenían la droga activa como la droga inerte, eran idénticas. Todos los fumadores tomaron las cápsulas momentos antes de acostarse.

Después de tres semanas de tratamiento, a todos los sujetos se les indicó que interrumpieran el consumo de tabaco y continuaran tomando las cápsulas durante cuatro semanas más.

Todos los sujetos, en el grupo tratado con doxepina, seguían sin fumar una semana después de la fecha prevista para abandonar su hábito y por siete sujetos (77'7%), nueve semanas después. Sin embargo, únicamente un sujeto, en el grupo placebo, abandonó el tabaco.

Dadas las características de este estudio (un corto período de seguimiento, una muestra muy reducida, etc.), los datos obtenidos por estos autores únicamente pueden considerarse como un estudio preliminar.

En un estudio posterior, estos mismos autores (Murphy, Edwards, Downs, Ackerman y Rosenthal, 1990) analizaron diez síntomas del síndrome de abstinencia durante los primeros 28 días de tratamiento, 21 de los cuales fueron de línea base y siete en los que los pacientes tenían que interrumpir el consumo de cigarrillos.

El diseño utilizado fue el mismo que en el estudio anterior. De los 23 sujetos que intervinieron en la investigación, 11 formaban parte del grupo experimental y 12 en el grupo placebo. El resultado más importante obtenido fue la reducción del ansia en el grupo tratado con doxepina, respecto del grupo placebo.

Sin embargo, estos resultados pueden presentar las siguientes limitaciones (lo que puede dificultar su generalización):

1. No todos los sujetos, de los cuales se tomaron los datos, dejaron de fumar (por ejemplo, dos sujetos -en el grupo placebo- informaron sobre que mantenían el consu-

mo de cigarrillos). Sin embargo, su consumo fue menor de 5 cig./día. Hughes y col. (Hughes y Hatsukami, 1986; Hughes, Hatsukami, Pickens, Krahn, Malins y Luknic, 1984) han indicado que no existen diferencias significativas en el ansia de fumar entre los sujetos que abandonan totalmente su hábito y aquellos que lo abandonan parcialmente.

2. Un segundo inconveniente lo presenta el tamaño de la muestra.

3. La dosis de 150 mg./día no se puede mantener durante mucho tiempo debido a los efectos secundarios que pueden aparecer (aumento del sueño, etc...). No obstante, se requieren más investigaciones (utilizando más tipos de drogas), para determinar si estos efectos son importantes o modificables por medio de la reducción de la dosis prescrita.

Finalmente, hay que hacer constar la contribución que pueda tener la doxepina en la eliminación del hábito tabáquico en aquellos pacientes que presentan trastornos afectivos. Glassman, Covey, Stetner, Walsh y Raizman (1988) informaron sobre que el 61% de sus pacientes habían tenido una depresión mayor. Entre estos pacientes -tratados con clonidina-, únicamente el 33% fueron abstinentes, frente al 57% que no presentaban esta anomalía. Estos resultados se encuentran en la línea de los obtenidos por otros investigadores (Hall, Backman, Henderson et al., 1983; Hall, Rugg, Tunstall y Jones, 1984; Jacobs, Spilken, Norman et al., 1971). Por otra parte, debido a que la ansiedad es un determinante del consumo de cigarrillos (Gilbert, 1979; McCrae, Costa y Bossé, 1978), y que este fármaco tiene tanto propiedades ansiolíticas como anti-depresivas, la doxepina podría ser una ayuda farmacológica adecuada para el tratamiento del tabaquismo.

4. CONCLUSION

En líneas generales, no existen grandes diferencias entre los procedimientos comportamentales y los farmacológicos respecto de las tasas de abstinencia obtenidas (tal y como han puesto de manifiesto Glasgow y Lichtenstein -1987-, tras revisar sesenta

estudios controlados para eliminar el hábito de fumar). Sin embargo, dichos tratamientos sí que obtienen tasas de abstinencia superiores en relación a los grupos control (Glasgow y Lichtenstein, 1987; Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994). Por otra parte, los programas de intervención intensivos (particularmente aquellos que utilizan procedimientos aversivos) son capaces de obtener tasas de abstinencia iniciales muy elevadas (incluso del 100% -Erickson, Tiffany, Martin y Baker, 1983-). Sin embargo, las tasas de recaída son muy elevadas a corto plazo (Leventhal y Cleary, 1980). Quizás, la explicación se encuentre en que estas técnicas -fumar rápido, etc.- no se aplican rigurosamente, tal como exigen las técnicas aversivas para que sean eficaces, tanto al finalizar el tratamiento como en el mantenimiento de los resultados alcanzados.

En los denominados fumadores duros, se obtienen resultados más positivos cuando se combinan los procedimientos comportamentales y los farmacológicos (Fagerström, 1988; Fiore, Smith, Jorenby y Baker, 1994). Sin embargo, en el estudio realizado por Hall, Tunstall, Ginsberg, Benowitz y Jones (1987) no se produjo un efecto de interacción entre los dos procedimientos aplicados. Por otra parte, es necesario realizar un corpus mayor de investigación para determinar la eficacia relativa del chicle de nicotina, en función de administrarlo de forma fija o aleatoria. Aquél no ofrece una tasa de abstinencia superior al tratamiento placebo, cuando es aplicado en la práctica médica habitual, sobre todo a largo plazo (Campbell, Lyona y Prescott, 1987; Hughes, Gust, Keenan, Fenwick y Healey, 1989). Además, también hay que contrastar los beneficios diferenciales obtenidos (en función de la dosis que contienen los chicles -2, 4 o más mg./unidad- y la dependencia nicotínica que presentan los fumadores) y los posibles efectos secundarios que puedan ocasionar (Fagerström, 1988).

Además de la nicotina, también se han utilizado otros agentes farmacológicos (buspirona, clonidina, acetato de plata y doxepina). Dichos agentes actúan, cada uno de ellos, por distintas vías. Concretamente, la

clonidina reduce la irritabilidad (Ornish, Zisook y McAdams, 1988) y el ansia (Glassman, Jackson, Walsh, Roose y Rosenfeld, 1984), a diferencia de la nicotina que reduce el síndrome de abstinencia, pero tiene un mínimo efecto sobre el ansia (West y Schneider, 1987). Por otra parte, tal como indica Fagerström (1991), la clonidina no parece ser un buen tratamiento para hombres fumadores que presenten una baja dependencia, que sufran de aumento de peso y dificultad de concentración. En cambio, las mujeres altamente dependientes (fundamentalmente si tienen niveles altos de deseos de fumar e hiper-irritabilidad) podrían ser las candidatas más adecuadas para ser tratadas con clonidina. Puesto que la doxepina tiene propiedades tanto ansiolíticas como anti-depresivas, podría ser un agente farmacológico adecuado para eliminar el tabaquismo, ya que la ansiedad es un determinante del tabaquismo (Gilbert, 1979; McCrae, Costa y Bossé, 1978). Además, se ha comprobado que la depresión y el consumo de tabaco están muy relacionados (en la investigación realizada por Glassman, Covey, Stetner, Walsh y Raizman -1988-, los fumadores que habían tenido una depresión mayor -el 61% de la muestra- tuvieron un peor pronóstico).

En líneas generales, una de las críticas más importantes consiste en el reducido número de participantes existentes en los estudios realizados por los distintos autores (Glasgow y Lichtenstein, 1987). Además, excepto en dos estudios (DiClemente y Prochaska, 1985; Glasgow, Klesges, Klesges y Somes, 1988), no se ha tenido en cuenta las distintas fases existentes en el proceso de auto-cambio (Prochaska y DiClemente, 1982; 1983; Prochaska y Prochaska, 1993); aspecto éste muy importante para eliminar el hábito. Por lo tanto, sin tener en cuenta este aspecto, resulta totalmente contraproducente realizar comparaciones entre las distintas técnicas utilizadas en tabaquismo respecto de las tasas de abstinencia obtenidas. Una cuestión relacionada con el tema que estamos tratando consiste en que no existe un acuerdo general, entre los distintos autores, sobre el concepto de abstinencia y la aceptación de los

abandonos como fracaso terapéutico (Bayot, 1994). Por consiguiente, también resulta problemática la comparación de los resultados obtenidos.

Por lo tanto, quizá sería de interés realizar un meta-análisis (técnica estadística según la cual es posible realizar una estimación del impacto producido por una serie de variables o tratamientos a través de un conjunto de investigaciones relacionadas) en el cual se tuvieran en cuenta, entre otras, una serie de cuestiones, tales como:

1. Determinar la eficacia terapéutica diferencial producida entre la terapia de sustitución de nicotina, los tratamientos comportamentales y otra serie de fármacos distintos a la nicotina, así como el posible efecto de interacción que pueda producirse entre ellos.

2. Determinar el tratamiento farmacológico más adecuado en función de las diferencias de género (nicotina vs. clonidina).

3. ¿Qué tratamiento produce un menor aumento de peso en aquellas personas que abandonan el tabaco?

4. En aquellos fumadores que presentan una alta dependencia, ¿cuál es el procedimiento terapéutico más adecuado? ¿Chicle de nicotina o parche de nicotina? Siguiendo esta misma línea, ¿cuál es la dosis más adecuada? ¿Qué tratamiento produce menores efectos secundarios?

**TABLA 1: Porcentajes de Eficacia en los Tratamientos de Sustitución de Nicotina.
Chicle de Nicotina.**

Autor*	T. U. (a)	Dosis	N	% éxito fin tr (b)			% éxito 6 meses seg. (c)			% éxito 1 año seg			% éxito fin tr.(d)		% éxito 6 meses seg.		% éxito 1 año seg.	
				T	H	M	T	H	M	T	H	M	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
British Thoracic Society (1983)	Advertencia médica		371								8.9							
	Advertencia médica y folleto		377								8.5							
	Advertencia médica folleto y chicle plac.		402								11.5							
	Advertencia médica folleto y chicle con nicotina		400								9.8							
Fagerström (1982)	Chicle nicotina + trat psicológico	2 mg. ad lib (1)	100					63					71	75				
	Chicle placebo + tratamiento psicológico							45					39	65				
Fortmann (1988)	Chicle de nicotina	2 mg. fixed (2)	147					30										
	Chicle de nicotina ad lib		152					30										
	Chicle placebo fixed		148					22										
	Chicle placebo ad lib		153					22										
Goldstein (1989)	Trat. comport. + chicle nicotina	2 mg. fixed	25	52				32					45	55.0	35.0	20.0		
	Trat. comport. + chicle nicotina ad lib		24	58.3				41					61.1	55.0	16.0	40.0		
	Educación + chicle nicotina fixed		22	40				22.7					50.0	45.5	50.0	9.1		
	Educación + chicle nicotina ad lib		18	50				11.1					50.0	66.7	20.0	33.3		
Hall (1985)	Tratamiento comportamental intensivo + nicotina	2 mg.													56	62	50	38
	Mínimo tratamiento comportamental + chicle de nicotina		120												50	42	28	42
	Tratamiento comportamental intensivo														16	47	11	47
Hall (1987)	Chicle de nicotina + mínimo contacto	2 mg.						56			50							
	Chicle nicotina + trat. compor. intensivo							43			34							
	Chicle placebo + mínimo contacto		139					35			21							
	Chicle placebo + trat. comp. intensivo							21			21							
Hughes (1989)	Chicle de nicotina	2 mg. ad lib	210	75	(3)			29			21							
	Chicle placebo		105	75	(3)			19			19							
Killen (1990)	Chicle de nicotina	2 mg. ad lib	301								22	16						
	Chicle de nicotina ad lib		299								29	20						
	Chicle placebo fixed		312								15	22						
	No chicle		309								19	18						
Wilson (1988)	Grup. de asis. normal		601								4.4							
	Chicle de nic. + infor.		726								6.1							
	Chicle de nic. + trat.		606								8.8							

* En cada prueba, únicamente se cita al primer autor. Ver referencias.

a) Técnica utilizada; b) Tasa de abstinencia al final del tratamiento; c) Tasa de abstinencia a los seis meses de seguimiento; d) Alta/baja dependencia nicotínica; N= Número total de sujetos. T= Tasa de abstinencia total. H= Tasa de abstinencia relativa a los hombres. M= Tasa de abstinencia relativa a las mujeres. 1) Programa de administración de la nicotina de forma aleatoria. 2) Programa de administración de la nicotina de forma fija. 3) Datos tomados a la semana de seguimiento.

TABLA 2: Porcentaje de Eficacia Terapéutica obtenida en las Revisiones realizadas en el Chicle de Nicotina

Autor*	Año	Número de estudios revisados	% éxito 12 meses	
			experimental	placebo
Cepeda-Benito	1993	33	35	22
Silagy	1994	39	18.2	10.6

* Únicamente se cita al primer autor.

TABLA 3: Porcentaje de Eficacia Terapéutica obtenida en las Revisiones realizadas con el Parche de Nicotina.

Autor*	Año	N	Número de estudios revisados	% éxito fin terapia		% éxito 6 meses		% éxito 12 meses	
				experimental	placebo	experimental	placebo	experimental	placebo
Fiore	1994	5098	17	27	13	22	9		
Sigaly	1994	17703	9			20.5	10.8 (1)		
Tang	1994		6					20	8.6

* Únicamente se cita al primer autor. N= número de personas que han participado en los estudios revisados. (1) Los autores no indican el período de seguimiento exacto. El período mínimo es de 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

Abelin, T.; Ehksam, R.; Bubler-Reichert, A.; Inhof, P. R.; Muller, P.; Thommen, A.; Vesanen, K. (1989). Effectiveness of a Transdermal Nicotine System in Smoking Cessation Studies. *Methods and Finding in Experimental and Clinical Pharmacology*, 11, 205-214.

Abrams, D. B.; Monti, P. M.; Pinto, R. P.; Elder, J. P.; Brown, R. A.; Jacobus, S. I. (1987). Psychosocial Stress and Coping in Smokers Who Relapse or Quit. *Health Psychology*, 6, 289-303.

American Psychiatric Association (APA) (1987). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Third de. Revised (DSM III-R)* APA. Trad. Cast. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM III-R. Barcelona, Masson, 1989.

Bayot, A. (1994). *Terapia de Auto-Regulación para la Eliminación del Hábito de Fumar..* Tesis Doctoral no publicada. Universitat de València. España.

Becoña, E. (1987d). El tratamiento de Fumadores por Medio del Chicle de Nicotina: Una revisión. *Revista de Análisis del Comportamiento*, 3, 175-187.

- Becoña, E.; Galego, P.** (1988). Cómo mejorar la Eficacia del Chicle de Nicotina. *Medicina Clínica, 91*, 277-278.
- Benowitz, N. L.** (1986). Clinical Pharmacology of Nicotine Gum. *Annu. Rev. Med., 37*, 32.
- British Thoracic Society** (1983). Comparison of Four Methods of Smoking Withdrawal in Patients with Smoking Related Disease. *British Medical Journal, 286*, 595-597.
- Campbell, I. A.; Lyona, E.; Prescott, R. J.** (1987). Stopping Smoking : Do Nicotine Chewing Gum and Postal Encouragement Add to Doctors' Advice? *Practitioner, 231*, 114-117.
- Cepeda-Benito, A.** (1993). Meta-Analytical Review of the Efficacy of Nicotine Chewing Gum in Smoking Treatment Programs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 61*, 5, 822-830.
- Chapman, S.** (1985). Stop-Smoking Clinics a Case for Their Abandonment. *Lancet, 2*, 918-920.
- Covey, L. S.; Glassman, A. H.** (1991). A Meta Analysis of Double-blind Placebo-controlled Trials of Clonidine for Smoking Cessation. *British Journal of Addiction, 86*, 991-998.
- Covey, L. S.; Glassman, A. H.; Stetner, F.** (1990). Smoking Cessation, Nicotine Dependence and Clonidine. *New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 143rd Annual Meeting*. New York, May 12-17.
- Davison, R.; Kaplan, K.; Fintel, D.; Parker, M.; Anderson, L.; Haring, O.** (1989). The Effect of Clonidine on the Cessation of Cigarette Smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics, 44*, 265-267.
- DiClemente, C. C.; Prochaska, J. O.** (1985). Process and Stages of Self-Change: Coping and Competence in Smoking Behavior Change. In S. Shiffman and T. A. Wills (Eds.), *Coping and Substance Use*. Orlando, Academic Press, Inc.
- Eakin, E.; Severson, H.; Glasgow, R. E.** (1989). Development and Evaluation of a Smokeless Tobacco Cessation Program: A Pilot Study. *National Cancer Institute Monographs, 8*, 95-100.
- Edwards, N. B.; Murphy, J. K.; Downs, A. D.; Ackerman, B. J.; Rosenthal, T. L.** (1989). Doxepin as an Adjunct to Smoking Cessation: A Double-Blind Pilot Study. *Am. J. Psychiatry, 146*, 3, 373-376.
- Erickson, L. M.; Tiffany, S. T.; Martin, E. M.; Baker, T. B.** (1983). Aversive Smoking Therapies: A Conditioning Analysis of Therapeutic Effectiveness. *Behavior Research and Therapy, 21*, 6, 595-611.
- Fagerström, K. O.** (1978). Measuring Degree of Physical Dependence to Tobacco Smoking with Reference to Individualization of Treatment. *Addictive Behavior, 3*, 235-241.
- Fagerström, K. O.** (1982). A Comparison of Psychological and Pharmacological Treatment in Smoking Cessation. *Journal of Behavioral Medicine, 5*, 3, 343-351.
- Fagerström, K. O.** (1988). Efficacy of Nicotine Chewing Gum: A Review. In O. C. Pomerleau and C. S. Pomerleau (Eds.), *Nicotine Replacement in the Treatment of Smoking: A Critical Evaluation*. New York, Alan, R.
- Fagerström, K. O.** (1991). Towards Better Diagnoses and More Individual Treatment of Tobacco Dependence. *British Journal of Addiction, 86*, 543-547.
- Fagerström, K. O.; Hurt, R. D.; Sawe, U.; Tonnessen, P.** (1992). Therapeutic Use of Nicotine Patches: Efficacy and Safety. *Journal of Smoking-Related Diseases, 3*, 247-261.
- Ferno, O.; Lichtneckert, S. J. A.; Lundgren, E.** (1973). A Substitute for Tobacco Smoking. *Psychopharmacology, 31*, 201-204.
- Fiore, M. C.; Jorenby, D. E.; Baker, T. B.; Kenford, S. L.** (1992). Tobacco Dependence and the Nicotine Patch: Clinical Guidelines for Effective use. *JAMA, 268*, 2687-2694.
- Fiore, M. C.; Smith, S. S.; Jorenby, D. E.; Baker, T. B.** (1994). The Effectiveness of the Nicotine Patch for Smoking Cessation. A Meta-Analysis. *JAMA, 271*, 24, 1940-1947.
- Fortman, S. P.; Killen, J. D.; Telch, M. J.; Newman, B.** (1988). Minimal Contact Treatment for Smoking Cessation. A Placebo Controlled Trial of Nicotine Polacrilex and Self-directed Relapse Prevention: Initial Results of the Stanford Stop Smoking Project. *JAMA, 260*, 11, 1575-1580.
- Franks, P.; Harp, J.; Bell, B.** (1989). Randomized, Controlled Trial of Clonidine for

- Smoking Cessation in a Primary Care Setting. *Journal of the American Medical Association*, 262, 3011-3013.
- Gilbert, D. G.** (1979). Paradoxical Tranquilizing and Emotion-Reducing Effects of Nicotine. *Psychological Bulletin*, 86, 643-661.
- Glasgow, R. E.; Klesges, R. C.; Klesges, L. M.; Somes, G. R.** (1988). Variables Associated with Participation and Outcome in a Worksite Smoking Control Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 4, 617-620.
- Glasgow, R. E.; Lichtenstein, E.** (1987). Long-Term Effects of Behavioral Smoking Cessation Interventions. *Behaviors Therapy*, 18, 297-324.
- Glassman, A. H.; Covey, L.; Stetner, F.; Walsh, B. T.; Raizman, P.** (1988). Heavy Smokers, Smoking Cessation, and Clonidine. *JAMA*, 260, 11, 1553.
- Glassman, A. H.; Jackson, W. K.; Walsh, B. T.; Roose, S. P.; Rosenfeld, B.** (1984). Cigarette Craving, Smoking Withdrawal, and Clonidine. *Science*, 226, 864-866.
- Glassman, A. H.; Stetner, F.; Walsh, T.; Raizman, P. S.; Fleiss, J. L.; Cooper, T. B.; Covey, L. S.** (1988). Heavy Smokers, Smoking Cessation, and Clonidine. Results of a Double-blind, Randomized Trial. *JAMA*, 259, 19, 2863-2866.
- Glover, E. D.** (1986). Conducting Smokeless Tobacco Cessation Clinics. *American Journal of Public Health*, 76, 207.
- Goldstein, A.** (1987). Criteria of a Pharmacological Withdrawal Syndrome. *Archiv. Gen. Psychiatry*, 44, 392.
- Golstein, M. G.; Niaura, R.; Follick, M. J.; Abrams, D. B.** (1989). Effects of Behavioral Skills Training and Schedule of Nicotine Gum Administration on Smoking Cessation. *Am. J. Psychiatry*, 146, 1, 56-60.
- Grimaldi, B.; Demaria, C.; Loufrani, E.; Bang, F.; Lagrue, G.** (1987). Breaking the Smoking Habit. *Semaine des Hospitaux de Paris*, 63, 3373-3375.
- Hall, S. M.; Backman, J.; Henderson, J. B. et al.** (1983). Smoking Cessation in Patients with Cardiopulmonary Disease: An Initial Study. *Addictive Behaviors*, 8, 33-42.
- Hall, S. M.; Rugg, D.; Tunstall, C.; Jones, R. T.** (1984). Preventing Relapse to Cigarette Smoking by Behavioral Skill Training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 3, 372-382.
- Hall, S. M.; Tunstall, C. D.; Ginsberg, D.; Benowitz, N. L.; Jones, R.** (1987). Nicotine Gum and Behavioral Treatment: A Placebo Controlled Trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 4, 603-605.
- Hall, S. M.; Tunstall, C. D.; Rugg, D.; Jones, R. T.; Benowitz, N.** (1985). Nicotine Gum and Behavioral Treatment in Smoking Cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53, 2, 256-258.
- Hao, W.; Derson, Y.** (1988). Effect of Clonidine on Cigarette Cessation and in the Alleviation of Withdrawal Symptoms. *British Journal of Addiction*, 83, 1221-1226.
- Hartman, N.; Leong, G. B.; Glynn, S. M.; Wilkins, J. N.; Jarvik, M. E.** (1991). Transdermal Nicotine and Smoking Behavior in Psychiatric Patients. *Am. J. Psychiatry*, 148, 3, 374-375.
- Hatsukami, D.; Anton, D.; Keenan, R.; Callies, A.** (1992). Smokeless Tobacco Abstinence Effects and Nicotine Gum Dose. *Psychopharmacology*, 106, 60-66.
- Hatsukami, D.; Nelson, R.; Jensen, J.** (1991). Smokeless Tobacco.: Current Status and Future Directions. *British Journal of Addiction*, 86, 559-563.
- Hughes, J. R.** (1988a). Clonidine, Depression, and Smoking Cessation. *JAMA*, 259, 19, 2901-2902.
- Hughes, J. R.** (1988b). Dependence Potential and Abuse Liability of Nicotine Replacement Therapies. In O. F. Pomerleau, C. Pomerleau, K. O. Fagerström et al. (Eds.), *Nicotine Replacement in the Treatment of Smoking*. New York, Alan R. Liss Inc. Pp: 261-278.
- Hughes, J. R.** (1993). Pharmacotherapy for Smoking Cessation: Unvalidated Assumptions, Anomalies, and Suggestion for Future Research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 5, 751-760.
- Hughes, J. R.; Glaser, M.** (1993). Transdermal Nicotine for Smoking Cessation. *Health Values*, 17, 24-31.

- Hughes, J. R.; Gust, S. W.; Keenan, R. M.; Fenwick, J. W.; Healey, M. L.** (1989). Nicotine vs Placebo Gum in General Medical Practice. *JAMA*, 261, 9, 1300-1305.
- Hughes, J. R.; Hatsukami, D. K.** (1985). Short-Term Effects of Nicotine Gum. En J. Grabowski, S. M. Hall (Eds.), *Pharmacological Adjuncts in Smoking Cessation (NIDA Research Monograph, 53, 68-82)*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Hughes, J. R.; Hatsukami, D. K.** (1986). Signs and Symptoms of Tobacco Withdrawal. *Archives of General Psychiatry*, 43, 289-294.
- Hughes, J. R.; Hatsukami, D. K.; Pickens, R. W.; Krahn, D.; Malins, S.; Luknic, A.** (1984). Effects of Nicotine on the Tobacco Withdrawal Syndrome. *Psychopharmacology*, 83, 82-87.
- Hughes, J. R.; Higgins, S. T.; Hatsukami, D. K.** (1990). Effects of Abstinence from Tobacco. En L. Kozlowski, H. Annis, H. Cappel et al. (Eds.), *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. New York. Plenum Press.
- Hughes, J. R.; Miller, S. A.** (1984). Nicotine Gum to Help Stop Smoking. *JAMA*, 252, 2855-2858.
- Jacobs, M. A.; Spilken, A. Z.; Norman, M. M. et al.** (1971). Interaction of Personality and Treatment Conditions Associated with Success in a Smoking Control Program. *Psychosomatic Medicine*, 33, 545-556.
- Jamrozik, K.; Vessey, M.; Fowler, G. et al.** (1984). Controlled Trial of Three Different Antismoking Interventions in General Practice. *Br. Med. J.*; 288, 1499-1503.
- Jensen, E. J.; Schmidt, E.; Pedersen, B.; Dahl, R.** (1991). Effect on Smoking Cessation of Silver Acetate, Nicotine and Ordinary Chewing Gum. Influence of Smoking History. *Psychopharmacology*, 104, 470-474.
- Johnston, L. M.** (1942). Tobacco Smoking and Nicotine. *Lancet*, 2, 742.
- Killen, J. D.; Fortmann, S. P.; Newmann, B.; Varady, A.** (1990). Evaluation of a Treatment Approach Combining Nicotine Gum with Self-Guided Behavioral Treatments for Smoking Relapse Prevention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 1, 85-92.
- Kozlowski, L. T.** (1984). Pharmacological Approaches to Smoking Modification. En J. Matarazzo, S. Weiss, J. Herd, N. Miller, S. Weiss (Eds.), *Behavioral Health. A Handbook of Health Enhancement and Disease Prevention*. New York, John Wiley & Sons.
- Kozlowski, L.** (1986). Pharmacological Approaches to Smoking Modification. En N. Miller, J. D. Matarazzo, S. M. Weiss et al. (Eds.), *Handbook of Behavioral Health*. New York, John Wiley & Sons Inc.
- Lader, M.** (1987). Assessing the Potential for Buspirone Dependence or Abuse and Effects of Its Withdrawal. *Am. J. Med.*; 82, 20-26.
- Lam, W.; Sacks, H. S.; Sze, P. C.; Chalmers, T. C.** (1987). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Nicotine Chewing-Gum. *Lancet*, 2, 27-30.
- Leventhal, H.; Cleary, P. D.** (1980). The Smoking Problem: A review of the Research and Theory in Behavioral Risk Modification. *Psychological Bulletin*, 88, 2, 370-405.
- Malcolm, R.** (1986). Silver Acetate Gum as a Smoking Deterrent. *Ches*, 89, 107-111.
- Marlatt, G. A.; Gordon, J. R. (Eds.)** (1985). *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. New York: Guilford Press.
- McCrae, R. R.; Costa, P. T. Jr.; Bosse, R.** (1978). Anxiety, Extraversion and Smoking. *Br. J. Soc. Clin. Psychology*, 17, 269-273.
- Murphy, J. K.; Edwards, N. B.; Downs, A. D.; Ackerman, B. J.; Rosenthal, T. L.** (1990). Effects of Doxepin on Withdrawal Symptoms in Smoking Cessation. *Am. J. Psychiatry*, 147, 10, 1353-1357.
- Newton, R. E.; Marunycz, J. D.; Alderidge, M. T.; Napoliello, M. J.** (1986). Review of the Side-Effect Profile of Buspirone. *Am. J. Med.*; 80, 17-21.
- Ornish, S. A.; Zisook, S.; McAdams, L. A.** (1988). Effects of Transdermal Clonidine Treatment on Withdrawal Symptoms Associated with Smoking Cessation. *Arch. Intern. Med.*; 148, 2027-2031.

- Palmer, K. J.; Buckley, M.; Faulds, D.** (1992). Transdermal nicotine: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use as an Aid to Smoking Cessation. *Drugs*, 44, 498-529.
- Prochaska, J. O.; Diclemente, C. C.** (1982). Transtheoretical Therapy: Toward a More Integrative Model of Change. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 19, 276-288.
- Prochaska, J. O.; Diclemente, C. C.** (1983). Stages and Processes of Self-Change of Smoking: Toward and Integrative Model of Change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 390-395.
- Prochaska, J. O.; Prochaska, J. M.** (1993). Modelo Transteórico de Cambio para Conductas Adictivas. En M. Casas y M. Gossop (Eds.), *Recaida y Prevención de las Recaidas: Tratamientos Psicológicos en Drogodependencias*. Sitges, Ediciones en Neurociencias.
- Rickels, K.; Schweitzer, E.; Caanalsi, I.; Case, G.; Chung, H.** (1988). Long Term Treatment of Anxiety and Risk of Withdrawal: Prospective Comparison of Clorazepate and Buspirone. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 444-450.
- Rose, J. E.; Herskovic, J. E.; Trilling, Y.; Jarvik, M. E.** (1985). Transdermal Nicotine Reduces Cigarette Craving and Nicotine Preference. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38, 450-456.
- Rusell, M. A. H.** (1988). Nicotine Replacement: The Role of Blood Nicotine Levels, Their Rate of Change and Nicotine Tolerance. En O. F. Pomerleau; C. S. Pomerleau (Eds.), *Nicotine Replacement: A Critical Evaluation* (pp. 63-94). New York: A. R. Liss.
- Schmidt, F.** (1977). Raucherentwöhnung Durch Anti-Raucher Kaugummi Dragees im Doppelblindversuch. *Munch Med Wschr*; 119, 1343-1344.
- Shiffman, S.** (1985). Coping with Temptations to Smoke. En S. Shiffman; T. A. Wills (Eds.), *Coping and Substance Use*. Orlando, Academic Press, Inc.
- Silagy, CH.; Mant, D.; Fowler, G.; Lodge, M.** (1994). Meta-Analysis on Efficacy of Nicotine Replacement Therapies in Smoking Cessation. *Lancet*, 343, 139-142.
- Tang, J. L.; Law, M.; Wald, N.** (1994). How Effective is Nicotine Replacement Therapy in Helping People to Stop Smoking? *BMJ*, 308, 21-26.
- Taylor, D. P.** (1988). Buspirone: A New Approach to the Treatment of Anxiety. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.*; 2, 2445-2452.
- US DHHS** (1988). *The Health Consequences of Smoking. Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General (DHHS Publication N.º 88-8406)*. Washington, DC: US. Government Printing Office.
- Villagra, V. G.; Rosenberger, J. L.; Girolami, S.** (1989). Transdermal Clonidine for Smoking Cessation: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *Circulation*, 80 (Suppl. II), 58.
- West, R.; Hajek, P.; McNeill, A.** (1991). Effect of Buspirone on Cigarette Withdrawal Symptoms and Short-Term Abstinence Rates in a Smokers Clinic. *Psychopharmacology*, 104, 91-96.
- West, R.; Jarvis, M. J.; Rusell, M. A. H.; Carruthers, M. E.; Feyerabend, C.** (1984). Effects of Nicotine Replacement on the Cigarette Withdrawal Syndrome. *British Journal of Addiction*, 79, 215-219.
- West, R.; Schneider, N.** (1987). Craving for Cigarettes. *British Journal of Addiction*, 82, 407-415.
- Wilson, D. M.; Taylor, W.; Gilbert, J. R.; Best, J. A.; Lindsay, E. A.; Willms, D. J.; Singer, J.** (1988). A Randomized Trial of a Family Physician Intervention for Smoking Cessation. *JAMA*, 260, 11, 1570-1574.