

Tabaquismo: Repercusión y métodos de control

Mónica Zagolín B.⁽¹⁾, Marcelo Sierra S.⁽²⁾, Alejandro Readí V.⁽²⁾

Departamento de
Medicina, Servicio de
Enfermedades
Respiratorias. Hospital
Clínico Universidad de
Chile.

⁽¹⁾Médico
Broncopulmonar Servicio
de Enfermedades
Respiratorias. Hospital
Clínico Universidad de
Chile.

⁽²⁾Internos ayudantes,
alumnos, Facultad de
Medicina Universidad de
Chile.

Resumen

El tabaquismo es un hábito muy arraigado en nuestra sociedad, un trascendente problema de salud pública al constituirse en la principal causa prevenible de muerte prematura, morbilidad y gastos innecesarios en salud. El tabaco es responsable del 20% de la mortalidad general y se encuentra directamente involucrado en numerosas entidades, tales como cáncer pulmonar y laríngeo entre otros, patología vascular periférica, coronaria y cerebral; es el principal factor etiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y se asocia a morbilidad perinatal entre otras. Su control es difícil y de todas las personas que anualmente intentan abandonar, sólo unos pocos lo logran debido al poder adictivo de la nicotina y los intensos síntomas sufridos en el período de abs-

tinencia a causa del síndrome de privación.

En el control del hábito tabáquico es crucial el consejo médico, asociado al apoyo psicológico y técnicas conductuales y en situaciones específicas, un apoyo especializado ya sea con psicofármacos del tipo Bupropión o con terapia de sustitución nicotínica tipo parche.

Summary

Tobacco is a very common habit in our society, and a great problem in public health. Nowadays cigarette smoking remains the most important preventable cause of premature death, disability, unnecessary health expense and is involved in 20% of the general mortality and in different pathologic states such as lung and laryngeal cancer, peripheric, coronary and brain vascular disease, COPD, perinatal morbidity and so on.

The control of tobacco is highly difficult. From all the people who try to abandon every year, just a few of them succeed in quitting in the long term due to the addictive power of nicotine and the strong symptoms of privation syndrome.

The role of the physician in the control of tobacco is over important. There are different tools to avoid the addiction: medical advice, psychological support and specific method such as burping or nicotine replacement therapy like patch.

Revisión

El Tabaquismo es un hábito muy arraigado en la sociedad actual y según el informe de la OMS, constituye la principal causa evitable de morbimortalidad en el mundo desarrollado por los que se le ha asigna-

do el carácter de epidemia de los tiempos modernos. Se ha estimado que un tercio de las muertes por cáncer se asocian al hábito de fumar ^(1,2).

El tabaco se ha visto involucrado en múltiples entidades patológicas, siendo responsable del 85-90% en los cánceres pulmonares y laríngeos^(2,3,4), cuyo pronóstico vital es en términos globales aún ominoso, 50% cáncer de esófago, 30-40% en cáncer vesical y renal, también en los cánceres de cuello uterino y páncreas⁽⁴⁾, involucrándose en 80% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁽⁵⁾, en 30% de las muertes por cardiopatía coronaria⁽⁶⁾. También se le correlaciona con los casos de recién nacidos de bajo peso provenientes de madres fumadoras, mayor prematuridad y morbilidad perinatal, menopausia precoz entre otras consecuencias. Entre los mayores de 15 años, el tabaco sería responsable del 15-20% del total de las causas de mortalidad general. De estos fallecimientos, el 32% se debió a enfisema y otras enfermedades respiratorias, el 30% a cánceres pulmonares y otros tumores y el 36% a enfermedades cardiovasculares. Se proyecta que para el año 2030, 1 de cada 6 personas morirá a causa del tabaco⁽⁷⁾.

La atracción por el cigarrillo cada vez se inicia más precozmente cautivando jóvenes que luego se involucrarán más fácilmente en otras adicciones. En un estudio en Reino Unido, se señala que más del 90% de los adolescentes que fuman hasta 5 cigarrillos diarios permanecen como fumadores habituales por el resto de sus vidas y que los que se inician en la adolescencia tienen 16 veces más probabilidades de constituirse como fumadores habituales en la edad adulta^(7,8). Otros estudios del Centro de Investigaciones en prevención de Drogas de la Universidad de John Hopkins advierten que el tabaco y el alcohol consumidos a temprana edad son la antesala para el uso de drogas ilegales, mayor riesgo de accidentes, embarazo precoz, deserción escolar, delincuencia, prostitución y reducción de las expectativas de vida⁽⁹⁾.

En los últimos años se ha evidenciado un importante aumento en el consumo de cigarrillos por parte de las mujeres y su inicio está siendo más precoz en ambos sexos. Esta tendencia ha sido muy marcada en los países del tercer mundo que han sido el foco de la acción propagandística de las compañías tabacaleras al ver restringido su mercado en los países más desarrollados.

En Chile el 40.9% de la población fuma (47% hombres y 35.5% mujeres en 1998), cifras muy similares a las señaladas por la CONACE (consejo nacional de estupefacientes) en 1995⁽¹⁰⁾. A su vez, en la población escolar en la Región Metropolitana entre 8° y 4° medio, se registran cifras 48.4% de tabaquismo.

Es un hecho que el tabaquismo se incorpora fácilmente en la vida de las personas, no así su abandono, y esto se debería al gran efecto adictivo que produce la nicotina sobre el organismo asociado a tolerancia y síndrome de privación al suspenderlo^(11,12). La dependencia a la nicotina es clasificada como trastorno y definida por el Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales en su 4ª edición (DSM IV) como un desorden psiquiátrico⁽¹³⁾. La nicotina alcanza rápidamente niveles significativos en cerebro a los pocos segundos de ser inhalada, generando las condiciones óptimas para la dependencia, manifestada en el 87% de los fumadores adultos y tolerancia⁽¹⁴⁾. Los procesos farmacológicos y conductuales que determinan la adicción son similares a los producidos por la heroína y la cocaína, siguiendo formas de consumo regulares, estereotipadas y compulsivas. Presentan al igual que éstas un efecto psicoactivo que afecta al sistema nervioso central, con un efecto antidepresivo y antinociceptivo^(1,15). Se sabe que la nicotina activa vías en el sistema nervioso central que liberan norepinefrina, dopamina, serotonina y vasopresina entre otras^(14,16), aumentando los niveles de dopamina en áreas relacionadas con el reforzamiento de los efectos de anfetamina, cocaína,

opioides (núcleos accumbens)⁽¹⁷⁾. El tabaco genera tolerancia, que induce un mayor consumo^(1,14) y produce síndrome de abstinencia en el 50% de los que intentan abandono, mediado por un aumento de la concentración nor-adrenérgica en neuronas del locus ceruleus⁽¹⁸⁾. Este síndrome es más intenso en los primeros 3 días de suspensión tabáquica y se prolonga por las siguientes 3-4 semanas, caracterizado por aumento del apetito por el tabaco, bradicardia, alteraciones del electroencefalograma, ansiedad, insomnio, irritabilidad, frustración, dificultad de concentración, disforia o humor depresivo, jaqueca, mareos, temblores, desórdenes gastrointestinales, disminución del metabolismo basal que explicaría entre otros factores, el aumento de peso^(1,14) que desarrollarán hasta un 50% de las personas⁽¹³⁾. El apetito exagerado por el tabaco es el síntoma que perdura por meses dificultando cualquier técnica de las actualmente disponibles para el abandono del hábito⁽¹⁹⁾.

El síndrome de privación puede ser revertido en algún grado por la administración de nicotina en cualquiera de sus formas sustitutivas (chicle, spray nasal, inhalación bucal, subcutánea o parche) manteniendo niveles sistémicos constantes, controlables, menos tóxicos, que disminuyen el deseo imperioso de fumar que experimentan los adictos al intentar abandono del hábito.

El beneficio de abandonar el hábito tabáquico es claro, se ha estimado que los que suspenden el hábito y son menores de 50 años reducen a la mitad el riesgo de morir en los próximos 15 años respecto a los que persisten fumando⁽²⁰⁾. Entre los beneficios bien documentados del abandono del hábito tabáquico se encuentran la reducción de la progresión de la enfermedad ateromatosa y disfunción endotelial con la consecuente disminución de los eventos cardíacos y cerebrales isquémicos, y menor desarrollo de enfermedad vascular periférica⁽⁶⁾, una reducción del acelerado declinar del VEF1 con el consecuente deterioro de la

función respiratoria⁽²¹⁾, la disminución del riesgo de desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica y mayor y más rápida recuperación de la enfermedad establecida⁽²²⁾. Se ha documentado que los que abandonan por más de 15 años reducen en 80-90% el riesgo de cáncer comparado con los que siguen fumando aunque siempre el riesgo del fumador superará al que nunca ha fumado. De la misma manera, los cardiopatas coronarios que abandonan por un año, disminuyen en un 50% la probabilidad de morir por un evento coronario. Los beneficios del abandono trascienden a los ámbitos económicos, laborales, de estilo y calidad de vida, salud mental, etc.⁽²²⁾

Cerca del 90% de los fumadores intenta abandonar cada año sin ayuda y sólo 3-6 % mantienen la abstinencia al año⁽²³⁾ lo cual demuestra la magnitud de la dependencia a la nicotina. El 75% de los fumadores que han efectuado al menos un intento serio de abandono recaen al año⁽²⁴⁾. Las principales causas de fracaso en los intentos son la ansiedad, la ganancia de peso (de magnitud variable, en promedio 3-4 kg)⁽²⁵⁾, y la dependencia a nicotina. El aumento de peso es real y es debido al aumento del consumo calórico y la falta del aporte nicotínico⁽²⁶⁾. La práctica de ejercicio físico, cambios en hábitos dietéticos, sustitución de azúcares y grasas, y el abandono del alcohol han demostrado ser efectivas para combatir la ganancia de peso y mantener la abstinencia⁽²⁷⁾.

Diversas son las alternativas hoy disponibles de terapia contra esta adicción, todas de regular efectividad al analizarse por separado pero de gran impacto del punto de vista de la salud pública. El consejo médico administrado en pocos minutos en la consulta tiene una eficacia de 5-10% a un año de seguimiento⁽²⁸⁾ lo cual impacta en términos de su fácil aplicación, hace posible el abandono del hábito en un grupo de pacientes y potencia las acciones terapéuticas de las técnicas más específicas, por lo que se considera al consejo médico como uno de los métodos terapéuticos

de mayor rendimiento. Se ha señalado que 5 % de los fumadores que recibe consejo médico dejan de ser fumadores luego de la consulta médica de escasos minutos de duración. Pese a los evidentes beneficios son escasos los profesionales que practican dicha metodología rutinariamente⁽²⁸⁾. Dentro de las alternativas terapéuticas más eficaces y recomendadas se encuentran todos los incentivos y terapias conductuales que apuntan a combatir ansiedad y la búsqueda de compensación, el soporte social, terapias ansiolíticas y las terapias médicas especializadas antidepresivas y de reemplazo con nicotina en sus diversas formas^(17,24). Existen reportes aislados de terapias exitosas mediante el uso de acupuntura, reprogramación neurolingüística, hipnosis entre otras.

Intervención especializada.

Para el grupo de fumadores en que el consejo médico es insuficiente y que precisan de una terapia específica, se recomienda un apoyo psicológico intenso, la elección del "día D" o día de abandono drástico del tabaco como estrategia preferida (superior al abandono gradual), soporte con alguno de los métodos de mayor efectividad disponibles en la actualidad: sustitución nicotínica o droga psicoactiva tipo Bupropión y tratamiento de las recaídas.

La terapia sustitución nicotínica se basa en la administración por diversos medios de nicotina en dosis menores a las alcanzadas por un fumador habitual para no generar dependencia pero en cantidad suficiente para evitar los padecimientos desagradables del síndrome de abstinencia⁽²⁹⁾. Las terapias de reemplazo nicotínico en sus distintas modalidades han reportado ser exitosas entre el 20-30 % y raramente superan el 40%, ya sea en modalidad de spray nasal, inhalador bucal, chicle o parche^(30,31,32). Si el beneficio a corto plazo es marginal, a largo plazo es desalentador como se reporta en una serie de seguimiento a 3 años de pacientes que usaron parche o placebo (n=305) objetivándose una mantención de la abstinencia de

13.8% en el grupo tratado y de 5.2% en el grupo placebo⁽³³⁾.

La elección de ellas depende de consideraciones como la presencia de molestias dentarias o disfunciones temporomandibulares que dificultan el uso de chicle o problemas cutáneos o nasales que contraindican el uso de parche o inhalador respectivamente. La presencia de patología coronaria inestable, arritmias, embarazo y lactancia, úlcera péptica activa, enfermedades mentales son contraindicaciones comunes a todas ellas. Cabe destacar que existe suficiente evidencia en la literatura respecto a la seguridad de la terapia de reemplazo nicotínico en pacientes cardiopatas estables, sin desarrollo de eventos isquémicos, congestivos o arrítmicos⁽³⁴⁾. En la práctica, lo más usado son los parches, cuya prescripción varía según el nivel de adicción usando tamaños y cargas nicotínicas diferentes por un tiempo aproximado de 8-12 semanas. Posibles causas de su éxito relativo pudieran ser la falta de terapia de apoyo y refuerzo como cualquier adicción en el período posterior a la terapia nicotínica de modo de fortalecer el abandono y afianzar la terapia, frecuentes mitos, miedos y creencias respecto al abandono del hábito como es el alza de peso sobre todo en la población femenina. Entre los efectos adversos reportados en la literatura, se señala muy frecuente la dermatitis de contacto leve (hasta 18.5%) que sugiere el cambio de sitio de parche diariamente y que en un 4% puede ser severa pero reversible⁽³⁵⁾. Respecto al periodo recomendado para uso de la terapia con parche, parece haber consenso en la literatura que periodos >8 semanas de terapia no aumentan sustancialmente la eficacia⁽³⁰⁾.

Respecto a la terapia con psicofármacos, ésta se basa en los conocimientos fundados que existen acerca de los efectos psicoactivos de la nicotina que puede actuar como antidepresivo al producir una liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina, en la alta probabilidad de encontrar historia de depresión ma-

yor en la población de fumadores⁽³⁶⁾, y en la posibilidad que el desarrollo de depresión post cese del hábito tabáquico pueda contribuir a la recaída. Se ha reportado que entre un 25-35% de los fumadores que están intentando dejar de fumar sufren un cuadro depresivo entre la segunda y octava semana de abstinencia⁽³⁶⁾. Por otro lado se ha demostrado que los fumadores sufren depresión con mayor frecuencia que los no fumadores. Existen informes en la literatura con el uso de doxepina, fluoxetina, sin lograrse documentar efectividad significativa.

El Bupropión, droga conocida como antidepresivo disponible desde 1989, recientemente aprobada por la FDA para su uso en terapia antitabáquica, se ha posicionado como una droga promisorio, ya disponible en Chile desde fines de 1999. Se desconoce el mecanismo íntimo por el cual el Bupropión disminuye el apetito por fumar pero se postula que actuaría al inhibir la captación neuronal de dopamina produciendo un incremento de esta sustancia en la sinapsis neuronal del núcleo accumbens contribuyendo a disminuir el apetito y la urgencia por fumar y paralelamente reduciría la frecuencia de disparo de las neuronas nor-adrenérgicas del locus ceruleus que pudiera relacionarse con un mayor control del síndrome de abstinencia a la nicotina⁽³⁷⁾.

Una de las series que recomienda su uso reporta sus beneficios en un grupo de 615 fumadores randomizados a Bupropión contra placebo por 7 semanas, a diferentes dosis. Se evidenció un abandono del 19, 38.6 y 44.2% en los grupos placebo, 150 mg y 300 mg de bupropión con resultados de abandono al año de 12.4, 22.9 y 23.1% respectivamente. Se evidenció la superioridad significativa de las dosis de 150 o 300 mg sobre placebo⁽³⁸⁾. Otra reciente serie, mediante un estudio randomizado y doble ciego, en 893 personas, evalúa la efectividad de Bupropión sólo y asociado a parche de Nicotina contra placebo, documentando a un año plazo, cifras de abstinencia

con Bupropión más parche, Bupropión solo, parche solo y placebo de: 35,5%, 30.3%, 16.4% y 15.6 % respectivamente. De esta serie se desprenden importantes conclusiones como el beneficio marginal y no significativo de la asociación de parche más Bupropión con un alto costo económico y en morbilidad asociado⁽³⁵⁾. Uno de los aspectos más negativos de esta promisorio terapia son los efectos adversos inherentes a ella, documentándose cifras de insomnio de 34.6 - 42.4 % , cefalea 25.9 - 31.4 %^(35,38), convulsiones en 0.1% .

Se recomienda el uso de Bupropión en >18 años, iniciando los 3 primeros días dosis de 150 mg al día para continuar por el resto de la terapia con dosis de 300 mg (2 comprimidos) al día. El día "D", elegido de común acuerdo entre médico y paciente, debe ubicarse entre el día 8 y 14 de inicio de la terapia que se prolongará por 7-12 semanas. No se recomienda su uso en pacientes con historia de convulsiones o de situaciones condicionantes de una convulsión (traumatismos (TEC), tumores, alcoholismo y otras adicciones, bulimia o anorexia nerviosa y uso de drogas concomitantes que disminuyan el umbral convulsivo como teofilinas, corticoides sistémicos, antidepresivos, antipsicóticos) debido al riesgo bien documentado, dosis dependiente, del 0.1% esencialmente en pacientes predispuestos.

Evaluación del paciente tabáquico.

Es fundamental incorporar en forma creciente en la labor médica de cada día la metódica de preguntar a todo paciente acerca del hábito tabáquico, felicitar al abstinento, y en el fumador, seguir las etapas básicas del consejo médico: aconsejar con lenguaje claro y firme, de manera personalizada, instruir con información de calidad, apoyar y orientar con folletos y consejos prácticos, motivar al adicto para programar el momento más indicado para el día de inicio del abandono (Día "D") y efectuar un seguimiento adecuado. El rol del consejo médico no debe ser subestimado ya que si bien no logra ser de plena efectivi-

dad, el aporte es muy positivo y económico. Se recomienda amabilidad antes que un trato inquisidor, acusativo y amedrentador. Se sugiere acoger, informar respecto a los beneficios del abandono, alertar con información de calidad y sugerir mediante guías prácticas de abandono algunas técnicas más específicas. En una primera visita se pretende una evaluación global del paciente mirado desde una perspectiva holística que involucre esfera familiar, social, laboral y médica indagando cautelosamente antecedentes de patología cardiovascular, neoplásica personal o familiar, historia de traumatismos o convulsiones, patología neuropsiquiátrica, otras adicciones, entorno familiar, laboral, nivel de apoyo social, etc. En relación al hábito tabáquico, es prudente obtener información respecto a la edad de inicio del hábito, nivel de consumo y adicción, drogas asociadas, momentos asociados o desencadenantes más frecuentes, intentos previos de abandono, técnicas utilizadas, tiempos de abstinencia lograda, motivaciones para el abandono y causas posibles de los anteriores fracasos. El nivel de dependencia a la nicotina puede evaluarse con el test de tolerancia de Fagerström, que evalúa según score de 0-18 puntos siendo mayor a 6 indicativo de alto nivel de dependencia⁽³⁹⁾. Se recomienda efectuar un cuestionario simple para investigar depresión (ej. el de Beck) y ante la sospecha de trastornos del ánimo y conducta se sugiere una evaluación psiquiátrica. Es relevante efectuar un examen físico completo, que incluya cuantificación de peso, talla, IMC, presión arterial, frecuencia cardíaca, presencia de alteraciones cutáneas y adenopatías. Si la sospecha clínica es significativa, se sugiere antes de plantear alguna modalidad terapéutica, efectuar los esfuerzos necesarios para descartar patología cardiovascular, metabólica o neuropsiquiátrica.

El éxito de la terapia dependerá de manera significativa de la motivación, deseo, habilidad para abandono del paciente. Es conveniente acordar de común

acuerdo el día "D" para el abandono (que es superior a un abandono gradual), proteger el período previo con ansiolíticos de ser necesario y elegir la modalidad terapéutica según nivel de aceptación, tolerancia, disponibilidad económica y motivación del enfermo evitando la elección en periodos de estrés o de relaciones sociales desencadenantes. Se recomienda a los pacientes efectuar una serie de maniobras conductuales para evitar el deseo imperioso por fumar como el efectuar prácticas deportivas, maniobras distractivas, cambiar hábito alimentario hacia frutas y verduras prioritariamente, repasar la lista de los beneficios posibles del abandono, etc.

Monitoreo de la abstinencia.

Una vez iniciada la terapia, es importante objetivar el nivel de consumo de los pacientes en control aunque ellos confiesen abandono. Dos son las técnicas más usadas para tal fin son: medición de cotinina en orina o saliva (metabolito de la nicotina) y la medición del monóxido de Carbono (CO) espirado, considerándose un nivel de CO espirado de 10 ppm (partes por millón) o menos como un nivel adecuado de abstinencia. Paralelamente se recomienda efectuar cuestionarios para evaluar depresión, calidad de vida y repercusiones en las actividades cotidianas .

Seguimiento.

El éxito del abandono se basa en monitorizar y apoyar el período posterior al término de la terapia específica y controlar la mantención del cese del hábito. El rol facilitador y motivador del médico es crucial sobre todo en las primeras semanas en que se recomiendan visitas semanales, para luego espaciarse a cada 2 semanas y luego mensuales. Todos los estudios han demostrado que las personas que permanecen abstinentes durante los 30 días siguientes al día D albergan mayor posibilidad de mantenerse sin fumar en los próximos 6 meses.

Costo de terapia.

En la terapia de la adicción tabáquica el tema del costo económico no es irrelevante ya que si bien el

beneficio es evidente y el ahorro luego del cese del consumo supera todo costo involucrado en las diferentes terapias, debe ser considerado por el tratante al momento de optar por un método u otro. Los precios aproximados en el mercado nacional para la terapia con parches de nicotina, tratamiento con 1 parche diario por 8 semanas es cercano a los \$140.000 y para la terapia oral con Bupropión, por 8 a 10 semanas, fluctúa entre \$40.000 y \$50.000 pesos. A esto, debe sumarse el costo de consultas médicas y de psiquiatra y drogas asociadas (sedantes, hipnóticos), exámenes, etc. El médico debe comunicar a su paciente que en un lapso breve, la inversión efectuada en la terapia será más que amortizada por el ahorro que significa el abandono del hábito sin considerar la inversión en salud y calidad de vida.

Conclusión

La magnitud del problema obliga a una toma de conciencia masiva, intensa, responsable tanto a nivel familiar, social, educacional, jurídico, con una participación activa del sector médico en defensa de los derechos de los fumadores pasivos, y en ayuda del adicto en riesgo de sufrir las consecuencias nocivas del cigarrillo.

Referencias

1. *US Department of Health and Human Services, Surgeon General. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. Rockville, Md: Public Health Service, Centers for Disease Control, 1988. US Dept Health and Human Services publication (CDC) 88-8406.*
2. *Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet 1992; 339: 1268-78.*
3. *Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996; 34-36.*
4. *American Cancer Society. Cancer facts and figures. 1995. American Cancer Society. Atlanta 1995.p1.*
5. *Tager IB, Speizer FE. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: A study of male-female differences. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 619-25.*
6. *Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and the decreased risk of stroke in women. JAMA 1993; 269: 232-6.*
7. *Evaluación de las actividades de lucha contra el tabaco. Experiencias y principios orientadores. Chollatt. Traquet. OMS, Ginebra, 1998.*
8. *Sutherland I, Willner P. Patterns of alcohol, cigarette and illicit drug use in English adolescents. Addiction 1998; 93: 119-208.*
9. *Lorion R. Conferencia Prevención del abuso de drogas. Escuela de Psicología de la Universidad Católica de Chile. Julio 1998.*
10. *Encuesta Nacional de Consumo de Tabaco, Alcohol y Drogas. MINEDUC, MINSAL, CONACE 1995 y 1997*
11. *Centers for Disease Control. Cigarette smoking among adults: United States, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45: 588-90.*
12. *Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. Am J Psychiatry 1993; 150: 546-53.*

13. **American Psychiatric Association.**
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
14. **Henningfield J, Cohen C, Pickworth W.**
Psychopharmacology of nicotine. In: Orleans CT, Slade J, Eds. *Nicotine Addiction: Principles and Management.* New York, NY: Oxford University Press; 1993: 24-45.
15. **Glass RM.**
Blue mood, blackened lungs: depression and smoking. *JAMA* 1990; 264: 1583-4.
16. **Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds.**
Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1988.
17. **Clarke PB.**
Nicotine dependency-mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1993; 59: 83-5.
- 18.- **Hughes J, Higgins S, Hatsukami D.**
Effects of abstinence from tobacco: a critical review. In: Kozlowski L, Annis H, Cappell H, et al., eds. *Recent Advances in Alcohol and Drug Problems, vol 10.* New York, NY: Plenum; 1990: 17-398.
19. **Hughes J, Hatsukami D.**
The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. *International Journal of Smoking Cessation* 1992; 1: 21-6.
20. **McGinnis J, Foege W.**
Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270: 2207-12.
21. **Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al.**
Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline for VEF1. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
22. **Department of Health and human Service.**
Health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General, Washington DC. DHHS Publication N° (CDC)90-8416, 1990.
23. **Smoking cessation during previous year among adults. United States, 1990 and 1991.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 504-7.
24. **Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al.**
Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline No. 18: Rockville, Md: Sgency for Health Care Policy and Research, public Health Service;1996. US Dept Health and Human Services.
25. **Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T.**
Smoking Cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991; 324: 739-45.
26. **Kuck LA.**
Weight Management: a special problem for smoking cessation among women. *Sem Res Cr C Med* 1995; 16: 104-10.
27. **Fagerström KO.**
Reducing the weight gain after stopping smoking. *Addict Behav* 1987; 12: 91-3.
28. **Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Carrión Valero F, Cordovilla R, Hernández I, Martínez Moragón E, et al.**
Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo. Resultados de un estudio multicéntrico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 433-6.
29. **Jiménez Ruiz CA, Solano S.**
Tratamiento del tabaquismo. Terapia sustitutiva con nicotina. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 487-91.
30. **Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, et al.**
The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1940-7.
31. **Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, et al.**
Randomized controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-9.
- 32.- **Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G.**
Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation. A placebo controlled clinical trial. *Prevent Med* 1995; 24: 41-7.
33. **Richmond RL, Kehow L, de Almeida Nieto AC.**
Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. *Heart* 1997; 78: 617-8.
34. **Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al.**
The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl JMed* 1996;335(24):1792-8.

35. Douglas EJ, Scott JL, Mitchell AN, Stephen IR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
36. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-9.
37. Asher JA, Cole JO, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
38. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, et al. A comparison of sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
39. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence; a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-82.