

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DEPENDENCIA DE NICOTINA

APROXIMACIÓN A SU MANEJO FARMACOLOGICO

ADALBERTO CAMPO ARIAS *

Fumar es causa importante de morbimortalidad en el mundo. La nicotina es una sustancia con propiedades estimulantes y es responsable de la dependencia al cigarrillo. Las principales estructuras cerebrales implicadas en esta dependencia son el núcleo accumbens, el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala. La nicotina posee acciones directas e indirectas sobre neurotransmisores como dopamina, opiáceos endógenos, acetilcolina, noradrenalina y serotonina

Su abstinencia se caracteriza por ansiedad intensa, deseo urgente de consumo, irritabilidad, intranquilidad, dificultad para concentrarse, aumento del apetito, aumento de peso, insomnio, cefalea y humor disfórico o francamente depresivo. El tratamiento farmacológico de la dependencia de nicotina se puede realizar con sustitución de nicotina o con medicamentos antidepressivos, ansiolíticos, agonistas alfa-2-adrenérgicos, agonistas nicotínicos, antagonistas nicotínicos o antagonistas opiáceos. Este tratamiento se debe asociar con intervenciones psicoterapéuticas para alcanzar mejores resultados.

Palabras Clave: Nicotina, Adicción.

NICOTINE DEPENDENCE PHARMACOLOGIC TREATMENT

Smoking is an important cause of morbid-mortality around the world. Nicotine has stimulant effects and is responsible of cigarette dependence. Main brain structures involved in nicotine dependence are prefrontal cortex, accumbens, hippocampus and amygdala. Nicotine acts both, directly and indirectly on dopamine, acetylcholine, endogenous opioids, noradrenaline and serotonin.

Nicotine abstinence is characterized by severe anxiety, craving for tobacco, irritability, restlessness, attention and concentration troubles, increase appetite, and weight, insomnia, headache, and dysphoria or depressive mood.

Pharmacologic treatment of nicotine dependence includes either nicotine replacement or medications, such as anxiolytics, alpha-2-adrenergic, nicotine agonist or antagonist, and opiate antagonist.

Key words: Nicotine; Tobacco Use Disorder.

* Médico Psiquiatra. Profesor Asociado, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga. acampoar@bumanga.unab.edu.co

INTRODUCCIÓN

El hábito de fumar es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo.¹ En la combustión del tabaco se genera una cantidad enorme de sustancias activas con efectos nocivos para la salud. No obstante, sólo la nicotina es el agente responsable del abuso y la dependencia del cigarrillo; son bien conocidas las propiedades *adictivas* de esta sustancia.²

Los individuos fumadores constituyen una población heterogénea.³ Es probable que sólo entre el 25 y 35% de las personas que consumen tabaco en forma habitual reúne criterios para dependencia de nicotina.⁴ Es mayor la probabilidad de dependencia en aquellos sujetos que consumen un gran número cigarrillo por día, alrededor de 25; no obstante, se sabe que el consumo diario de cinco cigarrillos es capaz de provocar un estado de dependencia.^{4,5} De la misma forma, es mayor la posibilidad de este diagnóstico en personas que han fracasado en más de una ocasión en la intención de abandonar el consumo de tabaco, en quienes continúan fumando a pesar de los efectos dañinos manifiestos del hábito y en aquellos que presentan comorbilidad psiquiátrica, es decir, que refieren síntomas importantes que sugieren un trastorno mental, en particular trastornos depresivos o de ansiedad.^{3, 6, 7}

Sin duda, la dependencia de nicotina es un fenómeno muy complejo

en el cual interactúan factores constitucionales y ambientales.^{6, 8, 9}

SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA

Existe un circuito neuronal implicado en las conductas relacionadas con el consumo habitual o compulsivo de sustancias. El núcleo accumbens, el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala son las estructuras cerebrales involucradas en este circuito de recompensa, de iniciación y mantenimiento de la dependencia de sustancias.¹⁰ Otras estructuras comprometidas son la sustancia nigra, el locus ceruleus, ganglios basales y el hipotálamo.²

En estos circuitos neuronales, neurotransmisores como glutamato, aspartato y GABA juegan un papel importante; no obstante, la dopamina parece ser el principal neurotransmisor en esta vía.¹⁰

La dopamina es responsable de la conducta de búsqueda de placer en el circuito neuronal de recompensa.¹⁰ Por su parte, la noradrenalina juega un papel trascendental en la aparición de síntomas de abstinencia cuando se reduce o suprime el consumo y está implicada en los síntomas de ansiedad y la conducta de búsqueda de la sustancia (craving).¹¹

PROPIEDADES FARMACÓLOGICAS

En el sistema nervioso central, la nicotina es una sustancia agonista

del receptor nicotínico de la acetilcolina. Además, es un potente liberador presináptico de dopamina en estructuras como el núcleo accumbens, en regiones del tegmento ventral con proyecciones a sistema límbico y en la corteza cerebral.² Adicionalmente, induce la liberación de otros neurotransmisores como acetilcolina, noradrenalina, opiáceos endógenos y serotonina.⁶ Asimismo, aumenta las concentraciones plasmáticas de sustancias como adrenalina, noradrenalina, vasopresina, cortisol y ACTH.^{6,12-14} Estas acciones farmacológicas centrales y periféricas son responsables de que las personas fumadoras informen tras el consumo de tabaco una sensación de bienestar y disminución importante de la ansiedad y el apetito; así como mejoría en la capacidad de concentración y de rendimiento en algunas tareas intelectuales.^{6, 14}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEPENDENCIA

Se caracteriza por la aparición de síntomas específicos de tolerancia y de abstinencia cuando se reduce en forma importante o se suspende su consumo.¹²

Entre los síntomas más frecuentes de la abstinencia de nicotina se encuentra ansiedad intensa, deseo apremiante por consumir tabaco, irritabilidad, intranquilidad, dificultades para concentrarse, aumento del apetito y de peso, insomnio, cefalea y

humor disfórico o francamente depresivo, que desaparece con rapidez tras el consumo de tabaco.^{15,16}

TRATAMIENTO

Incluye una serie de intervenciones con medidas de autoayuda, consejo médico, terapia conductual y tratamiento farmacológico.¹⁷

El tratamiento farmacológico tiene como fundamento las investigaciones que señalan los efectos farmacodinámicos de la nicotina en diferentes estructuras del sistema nervioso central.^{12, 18}

Las intervenciones farmacológicas se pueden dividir en dos grupos: la primera basada en la sustitución de nicotina; y la segunda, sin nicotina, incluye medicamentos antidepresivos como bupropión, doxepina, fluoxetina y nortriptilina; medicamentos ansiolíticos como alprazolam y buspirona; agonistas alfa-2-adrenérgicos como clonidina; agonistas nicotínicos como lobelina; antagonistas nicotínicos como mecamilamina y antagonistas opiáceos como naltrexona.^{12, 18-22}

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN

La terapia de reemplazo de nicotina ha mostrado eficacia en el manejo de la dependencia, y está orientada a disminuir los síntomas de abstinencia cuando se suspende el hábito de fumar.^{23, 24} La nicotina se puede administrar en forma de chicle, parche, spray nasal o inhalador.^{12, 18}

La dosis de nicotina en forma de chicle puede oscilar entre 24 y 48 mg/día, cada chicle contiene 2.0 mg por unidad. La presentación en parche oscila entre 16 y 22 mg/día.¹⁸ El tratamiento suele administrarse durante 6 a 12 semanas. Aunque pueden aparecer síntomas leves de retirada, la terapia se puede suspender abruptamente.¹²

ANSIOLÍTICOS

La ansiedad es un síntoma llamativo de la abstinencia de nicotina.² La bupiriona, una sustancia con acción serotoninérgica y propiedades ansiolíticas sumadas a un importante efecto antidepresivo, ha mostrado en forma consistente su eficacia para el manejo de estos síntomas de retirada del consumo de tabaco, particularmente los de ansiedad.¹⁹ La bupiriona puede ser efectiva en dosis que oscilan entre 15 y 30 mg/día. Además, muestra un perfil favorable de pocos efectos secundarios indeseables.^{20, 21}

Otros medicamentos como alprazolam, diazepam y algunos beta-bloqueantes con acción ansiolítica han sido utilizados en personas fumadoras. Sin embargo, no se cuenta con suficiente información para recomendar su uso para el tratamiento de los síntomas de retirada.¹²

ANTIDEPRESIVOS

Es elevada la frecuencia de diagnóstico dual de dependencia a la nicotina y trastornos depresivos o de ansiedad;⁷ además el humor

disfórico o francamente depresivo es un síntoma común que aparece tras la suspensión del consumo de tabaco.²

En la práctica han mostrado alguna utilidad clínica antidepresivos como fluoxetina y nortriptilina.²⁴ No obstante, es mayor la probabilidad de éxito con otros antidepresivos como bupropión o doxepina que poseen actividad dopaminérgica.^{25, 26}

Es preciso tener presente que el bupropión es el único tratamiento no nicotínico aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de la dependencia de nicotina. Tiene acciones tanto dopaminérgicas como noradrenérgicas, vías implicadas en el mantenimiento de la conducta de consumo y en el origen de los síntomas propios de la abstinencia a la nicotina.¹⁴ El bupropión se administra en dosis iniciales de 150 mg/día y se continúa con 300 mg/día hasta completar 12 semanas de tratamiento.^{22, 27} Tiene la ventaja de no producir cambios en la función sexual y es menor la posibilidad de aumento de peso durante su administración.^{28, 29} Además, no es preciso el ajuste de las dosis una vez se abandona por completo el hábito de fumar.³⁰

OTRAS MEDICACIONES

La clonidina es un agonista alfa-2-adrenérgico que ha mostrado alguna eficacia clínica en tratamiento de la dependencia de alcohol y opiá-

ceos, con resultados contradictorios en el manejo de la dependencia de nicotina.²⁴ Se administra en dosis de 0.15 a 0.45 mg/día durante un período de 4-6 semanas.¹² Es una alternativa a considerar en pacientes en quienes han fracasado otros medicamentos para el control de los síntomas de abstinencia. De la misma forma, existen otras opciones con poco apoyo investigativo como lobelina, mecamilamina y naltrexona.^{12, 18}

Una consideración muy importante es que el tratamiento farmacológico debe asociarse siempre a intervenciones psicoterapéuticas para alcanzar mejores resultados.^{17, 24}

CONCLUSIONES

El consumo habitual de cigarrillo tiene efectos nocivos importantes para la salud. La dificultad para

abandonar el hábito de fumar es un indicador de dependencia. En la actualidad contamos con un grupo de intervenciones farmacológicas orientadas a ayudar a las personas fumadoras a dejar el hábito. Estas medidas, particularmente los anti-depresivos como bupropión, pueden ser manejadas con facilidad y pocos riesgos por médicos generales y otros especialistas no psiquiatras.

Está indicada la remisión a psiquiatría cuando los resultados son pobres o en aquellos casos que exista comorbilidad psiquiátrica, como asociación con trastornos depresivos o de ansiedad. Es recomendable que el tratamiento farmacológico de la dependencia de nicotina se acompañe siempre de intervenciones psicoterapéuticas para garantizar un mejor pronóstico.

REFERENCIAS

1. Fielding JE. Smoking: health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313: 491-8.
2. Kaplan HI, Saddock BJ. Sinopsis de psiquiatría. Octava edición; Madrid, Panamericana 2000: 493-6.
3. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
4. Hughes JR, Gust SW, Pechacek TF. Prevalence of tobacco dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1987; 114: 205-8.
5. Benowitz NL, Hennigfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med* 1994; 331: 123-5.
6. Benowitz NL. Tabaquismo de cigarrillos y adicción a la nicotina. *Clin Med Norte Am* 1992; 2: 409-33.
7. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-53.
8. Benowitz NL. The genetic of drug dependence: tobacco addiction (Editorial). *N Engl J Med* 1992; 327: 881-3.
9. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking. A study of male twins. *N Engl J Med* 1992; 327: 829-33.
10. Ulloque RA. Sistema cerebral del placer y de la dependencia. *Biomédica* 1999; 19: 321-30.

11. Glassman AH, Stetner F, Walsh T, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB et al. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259: 2863-6.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (Suppl): 1-31.
13. Campo A. Implicaciones clínicas del hábito de fumar. *Cuadernos de Psiquiatría de Enlace* 2000 (6): 9-11.
14. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 66-72.
15. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington DC. American Psychiatric Association 1994.
16. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. 10 Edición Madrid Meditor 1993: 71-89.
17. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000; 117: 169S-75S.
18. Pardell H, Saltó E, Salleras LI. Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Madrid, Panamericana 1996: 135-56.
19. Benowitz NL. Treating tobacco addiction-nicotine or no nicotine? *N Engl J Med* 1997; 337: 1230-1.
20. Rickels K. Buspirone in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 9): 51-4.
21. Farid P, Abate MA. Buspirone use for smoking cessation. *Ann Pharmacotherapy* 1998; 32: 1362-4.
22. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. a comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
23. Lee W, D'Alonzo GE. Cigarette smoking, nicotine addiction, and its pharmacologic treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153: 34-48.
24. Cinciripini PM, McClure JB. Smoking cessation: recent developments in behavioral and pharmacologic interventions. *Oncology* 1998; 12: 249-56.
25. Téllez JE. Los medicamentos antidepresivos. En: Téllez JE, Rodríguez CE. Antidepresivos en la práctica médica. Santafé de Bogotá, Nuevo Milenio Editores 1998: 59-67.
26. Yepes LE. Antidepresivos. En: Toro RJ, Yepes LE. Fundamentos de medicina. Psiquiatría, tercera edición. Medellín, corporación para Investigaciones Biológicas 1997: 343-52.
27. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. a controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
28. Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 32-6.
29. Hays JT; Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-33.
30. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 737-43.