

Revisión sobre
farmacodependencia:
Adicción al Tabaco

Review about
Drug-dependence:
Tobacco Addiction

Andrés Francisco Garzona Navas¹, María Rebeca Esquivel Zúñiga², Alejandro José Sauma Webb³, Orlando Esteban Quintana Quirós⁴, Juan Pablo Jiménez Bermúdez⁵, Silvia Vanessa Álvarez Umaña⁶

1. Médico General. Universidad de Costa Rica, asaumaw@gmail.com
2. Médico General. Universidad de Costa Rica, andresgarzona@gmail.com
3. Médico General. Universidad de Costa Rica, janus530@gmail.com
4. Médico General. Universidad de Costa Rica, rebe_705@hotmail.com
5. Médico General. Universidad de Costa Rica, orlqen2.0@gmail.com
6. Médico General. Universidad de Costa Rica, shivialvarez@hotmail.com

Recibido: 28 junio 2014

Aprobado: 15 octubre 2014

RESUMEN:

El fumado es la principal causa de muerte prevenible alrededor del mundo. Aproximadamente el 50% de los fumadores crónicos morirán debido a una muerte relacionada con el tabaco. El cese temprano del fumado está asociado a un aumento en la esperanza de vida, mejor calidad de vida y reducción de los costos de salud por condiciones relacionadas al tabaco. Por estas razones la mayoría de guías clínicas mundiales recomiendan que todos los fumadores adultos que desean dejar de fumar inicien farmacoterapia, a menos de que exista alguna contraindicación. Varios fármacos se han utilizado en el tratamiento de esta adicción, sin embargo se afirma en la mayoría de los casos que las intervenciones psicológicas con los medicamentos ofrecen al paciente un mayor beneficio.

Palabras claves: bupropión, fumado, nicotina, vareniclina, síndrome de abstinencia.

ABSTRACT: Smoking is the leading preventable cause of death around the world. Approximately 50% of long-term smokers will die for a smoking-related death. Early cessation of smoking is associated with important increases in life expectancy, improved quality of life, and reduced healthcare costs for smoking-associated conditions. For these reasons, clinical practice guidelines around the world recommend

the use of smoking cessation pharmacotherapy with all adult smokers interested in quitting, unless contraindicated. Various medications have used to treat nicotine dependence, however it is noted that psychological interventions when combined with pharmacotherapy will offer the greatest benefits to patients.

Keywords: bupropion, nicotine, smoking, varenicline, withdrawal syndrome

Introducción

Existen actualmente cerca de 1,3 billones de fumadores de tabaco en el mundo, de los cuales la mitad morirá prematuramente por enfermedad relacionada con esta sustancia (1). En la actualidad, es responsable aproximadamente de un millón de muertes al año solo en América (2).

En Costa Rica, el tabaco es la segunda sustancia psicoactiva más importante. Su dependencia está reconocida como un trastorno mental y del comportamiento. Según la última encuesta sobre consumo de drogas en la población de educación secundaria realizada por el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA), en el 2013, el 25,8% de los estudiantes manifestaron fumar alguna vez en la vida y el 8,3% en el último mes. La mayor proporción de fumadores hombres indicó que su inicio fue a los 16,5 años, en tanto que las mujeres iniciaron a una edad promedio de 17,4 años. Por otro lado, se estima que de un total de 434.000 personas que fuman activamente en Costa Rica, 297.000 corresponden a hombres y 137.000 a mujeres. Aunque el número de mujeres que fuman es mucho menor que el de hombres, la epidemia de consumo de tabaco por las mujeres va en aumento (3,4). Estas cifras reflejan el comportamiento a nivel mundial, donde los adolescentes son una población vulnerable (5,6).

Solo el 3-6% de los fumadores que deciden dejar el tabaco sin ningún tipo de asistencia se mantienen abstinentes un año después. El uso de medicamentos para la cesación duplica las posibilidades de dejar de fumar exitosamente, y la administración de la medicación junto con el asesoramiento aumenta aún más dicha probabilidad (7). Por lo tanto, se hace necesaria una revisión actual del tema para facilitar un conocimiento profuso de esta patología y su manejo.

Materiales y Métodos

Se utilizó el buscador Pubmed con el sistema de búsqueda de MeSH con los términos “ Tabaco Addiction/ (or, epidemiology, treatment, management, physiopathology). Se seleccionaron los principales artículos excluyendo aquellos que no se encontraban en inglés o español.

Mecanismos fisiopatológicos de la adicción a la nicotina

La nicotina es un alcaloide natural que se considera como la sustancia productora de dependencia más peligrosa que existe. Se absorbe por la piel, boca y por supuesto por la superficie alveolar. Cada cigarrillo en promedio posee 6 a 11mg de nicotina y aporta de 1 a 3mg a la circulación dependiendo de la técnica del usuario. Después de cada inhalación, la nicotina alcanza llega al cerebro en aproximadamente 7 segundos (8,9).

La nicotina tiene como blanco el receptor nicotínico de acetilcolina. Este es un receptor ionotrópico con conductancia de sodio y calcio (10). Existen varios subtipos del mismo, presentes en diferente regiones anatómicas donde la nicotina realiza diversos efectos. La unión de la nicotina con su receptor desencadena la entrada abrupta de cationes y consecuentemente la despolarización de las neuronas con la liberación de neurotransmisores (8).

De los mediadores liberados, la dopamina es la sustancia primordial que genera sensación de placer y promueve el anhelo por el tabaco y los efectos de reforzamiento positivo (11). La liberación de dopamina predomina en el área meso límbica, el estriado y la corteza pre frontal. Su liberación en el área tegmental ventral y el núcleo Accumbens está vinculada con la sensación de placer y recompensa (11, 12, 13). La dopamina interfiere en la liberación de glutamato y GABA. A largo plazo la liberación de GABA se desensibiliza a la nicotina, ejerciendo menos efecto inhibitorio sobre la secreción de dopamina, mientras que la estimulación dopaminérgica por medio de glutamato sigue activa (8, 14, 15)

Otros componentes del cigarrillo, especialmente el acetaldehído, tienen un efecto inhibitorio en las enzimas MAO-A y MAO-B (16). Estas enzimas tienen la labor de degradar aminor biógenas y al ser inhibidas, compuestos como la dopamina y catecolaminas dejan de ser eliminadas. Este mecanismo explica el efecto antidepresivo del cigarrillo y es equivalente al que desempeñan medicamentos para este fin como la selegilina (17).



De este modo su uso contribuye a aminorar síntomas depresivos y ansiosos (8).

Con la exposición crónica a la nicotina, el cerebro sufre cambios neuroadaptativos o tolerancia. Los receptores de nicotínicos de acetilcolina aumentan en cantidad y densidad en las neuronas, en respuesta a la desensibilización que sufren los receptores por la constante exposición. Parte de la adicción involucra mantener constantemente estos receptores activados, por lo cual el adicto requiere mayores dosis de nicotina o mayor frecuencia de administración (18). Luego de un período de abstinencia, como en períodos de sueño, los receptores recuperan su funcionalidad sin embargo se encuentran desactivados y es este fenómeno es el que explica la sensación de “craving” (anhelo) y síntomas de abstinencia (19). Existen además otros mecanismos que contribuyen con este fenómeno, por ejemplo la vía del factor estimulador de corticotropina (8,20).

Aspectos clínicos

La nicotina es capaz de producir estados de ánimo similares a los producidos por otros estimulantes psicomotores como anfetaminas y cocaína, de hecho la mayoría de los consumidores de nicotina aseveran que lo hacen en busca del efecto placentero proveniente de la estimulación del sistema nervioso central, o su efecto relajante proveniente de la depresión nerviosa subsecuente (21, 22, 23).

Cuando la persona suspende abruptamente el consumo de cigarrillos, las rápidas bajas en las concentraciones de nicotina son las causantes de los principales síntomas de abstinencia que terminan favoreciendo que el paciente no pueda dejar de fumar. Entre los principales síntomas del síndrome de abstinencia se encuentran: irritabilidad, ansiedad, ganancia de peso, constipación, insomnio entre otros (24).

Guía para el manejo de pacientes con adicción a nicotina

Pacientes fumadores activos con deseos de dejar el tabaco.

En este caso debe proporcionárseles un plan adecuado para hacer un intento de dejarlo, que debe de incluir el tratamiento farmacológico y recomendaciones, ya sea por el mismo médico o

por medio de una referencia a un centro especializado de consejería (25,26,27).

Lo primero que debe hacerse es preparar al paciente para dejar de fumar. En la preparación se fija una fecha para la suspensión, idealmente dentro de las siguientes dos semanas. Una vez que pase esta fecha la abstinencia debe ser total. Luego deben tomarse precauciones para reducir situaciones que pueden aumentar el riesgo de recaídas, entre ellas: decirle que elimine los productos de tabaco en el ambiente en donde se maneja, que cambie sus hábitos y deje de fumar en lugares donde pasa mucho tiempo como en el carro, trabajo, casa, entre otros. También tratar de que nadie fume en la casa. Debe eliminar posibles gatillos que lo hagan recaer como el consumo de alcohol (26,28).

Los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) han demostrado ser efectivos en incrementar la probabilidad de abandonar el consumo de tabaco y de reducir los síntomas de abstinencia. Todo paciente que quiere dejar el tabaco debe recibir tratamiento, exceptuando aquellos en donde estén contraindicados o en poblaciones específicas en donde no hay estudios de la eficacia y seguridad de los tratamientos (mujeres embarazadas, adolescentes, fumadores livianos, entre otros). Los tratamientos de primera línea son: bupropión liberación prolongada, vareniclina y nicotina en diferentes presentaciones (spray nasal, parche, goma de mascar, inhalador y pastilla). Los tratamientos de segunda línea incluyen clonidina y nortriptilina (29, 30, 31).

Al escoger el medicamento, deben de tomarse en cuenta algunas condiciones del paciente que pueden influir en su selección, por ejemplo el costo de la medicación, la adherencia al tratamiento, entre otras. En caso que un paciente posea una dependencia a la nicotina muy fuerte o con síntomas de abstinencia muy severos, se puede considerar dar altas dosis de nicotina en las presentaciones de goma de mascar, parche y pastilla. También hay evidencia de que las combinaciones entre los mismos tipos de terapia de remplazo de nicotina (TRN), por ejemplo un parche más goma de mascar o entre alguno de ellos

y bupropión, pueden ser efectivas (32). Las combinaciones con vareniclina no están recomendadas pues aumentan efectos adversos (29,33).

Algunos estudios han publicado una menor efectividad de la terapia de reemplazo de nicotina en mujeres, por lo que se podría usar bupropión liberación prolongada o vareniclina (34). Algunas presentaciones retardan el aumento de peso como las pastillas de nicotina o la goma de mascar. Si el paciente padece de depresión se puede considerar bupropión SR o nortriptilina como terapias iniciales, pues ambos tienen efectos antidepressivos. Generalmente estos medicamentos se usan por menos de seis meses, pero pueden usarse por más tiempo según decisión clínica (35).

En el caso de pacientes que son fumadores livianos, no se ha visto que sea necesario terapias farmacológicas. Si se usan las de reemplazo de nicotina debe reducirse la dosis. Si se usan bupropión o vareniclina no hay que ajustar dosis (36).

Se recomienda que el primer control sea a la semana después de la fecha fijada para dejar de fumar y el segundo control al mes después. El paciente debe seguirse por lo menos tres meses después de la suspensión del tabaco ya que se estima el 22% de los fumadores recaen en los primeros tres meses. De igual forma se recomienda un control de largo plazo, con citas más distanciadas ya que los pacientes persisten con un alto de riesgo de recaída durante los primeros cinco años (37).

Pacientes fumadores activos que no desean dejar de fumar

Si no tiene deseos igual debe dársele motivación de una manera fuerte, clara y personalizada para dejar de fumar. Se ha visto que hasta con intervenciones menores a 5 minutos aumenta la probabilidad de que el paciente deje de fumar para la próxima cita. También debe indagarse la razón por la cual el paciente no quiere dejar el tabaco, por ejemplo puede estar desmoralizado por intentos propios fallidos que ha hecho anteriormente o que tenga miedo de lo que le pueda ocurrir si lo quita o que no sepa que existen tratamientos que le pueden ayudar, entre otras razones (26, 38).

Las recomendaciones, deben incluir cinco aspectos: el porqué es relevante que detenga el consumo, los riesgos a corto y largo plazo de seguir consumiendo, los beneficios que puede traerle dejarlo (en salud, familiares, económicos), indagar acerca de cuáles impedimentos o miedos tiene el paciente para los intentos o para los tratamientos y por último tratar de motivarlo cada vez que consulta. Es importante dejarles claro que no deben desanimarse con un intento fallido, pues es frecuente recaer varias veces antes de que la abstinencia sea definitiva e inclusive se requiere un promedio de 8 veces antes de lograr dejar el hábito (26,28).

Pacientes que han dejado el tabaco recientemente

Lo más importante es el reforzamiento positivo. Uno de los problemas que pueden referir es la falta de apoyo, reforzamiento y adecuado seguimiento que los lleva a recaer. Otros son los efectos adversos específicos de los fármacos (28, 39).

Además, se ha observado que adultos recientemente dados de alta de hospitalizaciones tienen mejores probabilidades de cese de fumado con intervenciones que fomentan la suspensión del hábito, por ejemplo llamadas automatizadas semanales comparadas con el consejo único durante el egreso y las citas consecuentes (40).

Recaída

Las recaídas son frecuentes antes de lograr la suspensión definitiva. Se deben de evitar en el futuro los factores que llevaron a la misma. Además el clínico debe tratar de motivar al paciente a otro intento. Generalmente si el medicamento usado previamente el paciente lo considera beneficioso, se debe continuar con el mismo, fomentar el apoyo conductual y valorar la necesidad de agregar otro medicamento (41).

Farmacoterapia

El mecanismo de acción de la nicotina en la TRN, sigue las mismas vías que la nicotina que es consumida a través del cigarrillo, empero lo que permite que esta terapia favorezca el cese del fumado es que:



- Reduce los síntomas generales producto del cese de su uso.
- Disminuye los efectos de reforzamiento producidos por el tabaco como fuente de nicotina.
- Da algunos de los efectos deseados que se obtienen de los cigarrillos.

Diferentes estudios han demostrado que las terapias de reemplazo con nicotina permiten el cese del fumado en porcentajes que varían del 50 al 70%, esto independientemente si se da o no algún otro tipo de terapia que respalde el manejo farmacológico. Respecto a la eficacia, se considera que es similar, independientemente de la presentación (25).

Con respecto a su seguridad todo el uso individual como combinados de los TRN producen niveles de nicotina menores a los que presenta un fumador de un paquete diario. Además se ha demostrado que es seguro su uso en paciente con enfermedad cardiovascular estable. No obstante su uso posterior a un síndrome coronario agudo es aún debatido (42).

Bupropión

Bupropión actúa inhibiendo la recaptura de norepinefrina, así como de dopamina. Por lo que se cree que aumenta los niveles de dopamina a nivel de núcleo Accumbens, del mismo modo que sucede cuando los pacientes fuman. Asimismo el fármaco posee un efecto antagonista en los receptores de nicotínicos de acetilcolina, por lo que su mecanismo es multifactorial. Puede ser ventajoso en la terapia para el cese del fumado gracias a su efecto antidepresivo (43).

Pacientes que padecen de cirrosis se les debe dar una dosis máxima de 150 mg/día en días alternos, mientras que se debe utilizar una dosis menor en aquellos en los cuales existe compromiso renal (21).

Además es un medicamento seguro en pacientes que padecen de enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Puede ser administrado con los fármacos nicotínicos ya mencionados, o puede aplicarse en conjunto con vareniclina (44).

Actualmente se ha demostrado que el bupropión de liberación prolongada otorga mayores beneficios que sus otras presentaciones, ya sea como monoterapia o en combinación con el

parche de nicotina. Es más efectivo que utilizar el parche de nicotina únicamente o placebo. Se recomienda dar bupropión de liberación prolongada en conjunto con el parche de nicotina en una dosis de 150 mg diaria 3 días y posteriormente 150 mg dos veces al día al menos una semana previo a que el paciente cese el fumado (37, 43).

Muchos pacientes suelen ganar peso durante cese del fumado. Este medicamento puede disminuir dicho aumento de peso por un período de un año comparado con placebo y manteniendo el beneficio por un año después de discontinuado el fármaco (37).

Bupropión está contraindicado en pacientes epilépticos ya que tiende a disminuir el umbral para las crisis convulsivas en mayor medida comparativamente que otros antidepresivos sin embargo, este riesgo se ha descrito como importante cuando se utilizan dosis de 450mg/día (21). Tampoco puede utilizarse en pacientes con anorexia, bulimia, trauma cráneo-cefálico, alcoholismo o en pacientes que abusan de otras sustancias (37, 43).

Vareniclina

Conocido comercialmente como Champix o Chantix, es un derivado de la citosina, agonista parcial selectivo a los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 4 beta 2. Su mecanismo consiste en ocupar dichos receptores evitando así la unión de la nicotina, a la vez que les da un leve estímulo, consecuentemente produciendo un aumento de dopamina, lo cual se postula que ayuda a disminuir síntomas de abstinencia y el deseo por volver a fumar o "craving" (37,45).

La vareniclina a 1 mg día ha demostrado ser comparativamente más efectiva que el uso de bupropión de liberación prolongada con resultados estadísticamente significativos en tratamiento por 12 semanas. Donde se destacan resultados a las 9 semanas y 12 semanas con un 14% más de pacientes que se mantenían sin fumar utilizando vareniclina. Asimismo a los 7 días se documentaba que un 50% de los pacientes se mantenían sin fumar utilizando Champix comparado con un 35% que usaban bupropión y un 20% que se mantenían con placebo (37). Este último resultado es de gran importancia, ya que se ha demostrado que los pacientes que logran

mantenerse abstinentes en la primera semana tienen 10 veces más probabilidades de dejar el fumado que los que no lo logran en este período (46).

Entre los efectos adversos, un 30 y 40% de los pacientes debutan con náuseas por lo que se debe titular la dosis, no obstante menos de un 3% discontinúan el medicamento por esta razón. Inicialmente se administra 0,5 mg una vez al día por tres días, y luego 0,5 mg dos veces al día por cuatro días. Posteriormente al día número ocho se da una dosis de 1 mg, dos veces al día, y es en este día cuando se pretende que el paciente inicie la abstinencia al tabaco. El tratamiento debe mantenerse por al menos 12 meses. Se ha descrito como seguro, el usarlo por más de un año. Entre otros efectos adversos están las pesadillas en alrededor de un 15% de los pacientes (46).

En el 2008 la FDA envió una advertencia debido a reportes de aumento de ideación suicida, comportamiento agresivo y exacerbaciones de enfermedades psiquiátricas con el uso de vareniclina. Sin embargo en el 2009 en un estudio de 1117 pacientes con un seguimiento desde los 2 días de uso hasta 3 meses posterior a la discontinuación del fármaco, demostró que no había un aumento de enfermedades psiquiátricas en pacientes fumadores con el uso de vareniclina. No obstante, los mismos investigadores concluyen que debe continuarse la investigación (47).

También se ha cuestionado si existe un aumento en eventos cardiovasculares con el uso de vareniclina en comparación con placebo, por lo cual la FDA en 2011 envió una alerta en donde advierte que existe un leve aumento en riesgo cardiovascular en pacientes cardiopatas que utilizan Champix (48). Sin embargo, análisis posteriores no han logrado demostrar que el uso de vareniclina aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que la Asociación Americana del Corazón afirma que las preocupaciones con respecto a los posibles eventos adversos deben balancearse con la evidencia del beneficio que otorgue el cese de fumado para los pacientes (49,50).

Terapia combinada

Existe la idea de combinar debido a sus mecanismos distintos el bupropión con

vareniclina, ya que en estudios ha demostrado resultados prometedores. En pacientes con alto abuso del tabaco se reporta el uso de hasta 3 fármacos distintos. Sin embargo aún se están realizando estudios a largo plazo para validar esta práctica. Esta claro que la terapia debe individualizarse para cada paciente considerando sus preferencias y el juicio de su médico (28, 37,51).

Conclusiones

- Todos los pacientes que acuden a la consulta deben ser indagados sobre su consumo de tabaco u otras drogas. A todos los fumadores se les debe aconsejar suspender este consumo. Está demostrado que intervenciones pequeñas aumentan el número de pacientes que deciden fumar.
- Para fumadores que desean dejar de fumar se recomienda un manejo integral incluyendo terapias conductuales y farmacoterapia, ya que la combinación de ambas es más efectiva que cada una por separado.
- Fumadores que sufren de recaídas es importante evaluar el reforzamiento de las terapias conductuales y valorar la adición de otro fármaco.
- En pacientes que no desean dejar de fumar, el médico o personal de salud tiene un papel fundamental de explicarle cuales son los riesgos de su práctica. También se les debe educar sobre el tabaquismo pasivo en particular si habita con niños.

Referencias

1. Grief, SN. Nicotine Dependence: Health Consequences, Smoking Cessation Therapies, and Pharmacotherapy. *Prim Care Clin Office Pract* 2011; 38: 23-39
2. Organización Mundial de la Salud OMS. Informe sobre Control del Tabaco para la Región de las Américas. 2011
3. Fonseca, S. Fascículo sobre Tabaco: Consumo de Drogas en Costa Rica, Encuesta Nacional 2010. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Costa Rica, 2012
4. Bejarano, J. Fonseca S. IV Encuesta Global Sobre Tabaco en Jóvenes GYTS. IAFA. Costa Rica, 2013.



5. Helena, AL. Risk Factors for Smoking Initiation Among Adolescents. *Rev Colomb. Cancerol* 2007; 11: 250-257
6. Flay, BR. Understanding environmental, situational and intrapersonal risk and protective factors for youth tobacco use: the Theory of Triadic Influence. *Nicotine & Tobacco Research* 1999; 1: S111-114
7. Jha, P et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368; 341-350.
8. Benowitz, NL. Nicotine Addiction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2295-303.
9. Sandí, EL, Molina, DPD. Guía de intervención para el tratamiento de la dependencia al tabaco. Ministerio de Salud. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. San José, Costa Rica. 2008.
10. Dajas-Bailador F, et al. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:317-24.
11. Nestler E. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445-9.
12. Dani J, et al. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:439-46.
13. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology* 2007;28:182-95.
14. Li X, Semenova S, D'Souza M, Stoker A, Markou A. Involvement of Glutamatergic and GABAergic Systems in Nicotine Dependence: Implications for Novel Pharmacotherapies for Smoking Cessation. *Neuropharmacology*. 2014; 76; 1-26
15. D'Souza M, Markou A. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. *Addiction Science & Clinical Practice* 2011;4-11
16. Fowler C, Kenny P. Nicotine aversion: Neurobiological mechanisms and relevance to tobacco dependence vulnerability. *Neuropharmacology*. 2014; 76; 1-27
17. Xi Z, Spiller K, Gardner E. Mechanism-based medication development for the treatment of nicotine dependence. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30(6);723-739
18. Wang H, et al. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Rev* 2005;48:420-37.
19. Govind AP, et al, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 2009;78:756-65.
20. George O, et al. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17198-203.
21. Bruton et al, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12a Ed. McGraw-Hill, 2011.
22. Jasinka A, Zorick T, Body A, Stein E. Dual role of nicotine in addiction and cognition. *Neuropharmacology* 2014; 84;111-122
23. Vansickel A, et al. A Clinical Laboratory Model for Evaluating the Acute Effects of Electronic "Cigarettes": Nicotine Delivery Profile and Cardiovascular and Subjective Effects *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1945-1953.
24. Glassman AH et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, 1990 264: 1546-1549.
25. Frank T. Leone, Sarah Evers-Casey, Behavioral Interventions in Tobacco Dependence. *Prim Care Clin Office Pract* 2009: 36 489-507
26. Samuel N. Grief, Nicotine Dependence: Health Consequences, Smoking Cessation Therapies, and Pharmacotherapy, *Prim Care Clin Office Pract* 2011: 38:23-39
27. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28: 2375-414.

28. Alba L, Murillo R, Becerra N, et al. Recommendations for smoking cessation in Colombia. *Biomédica*, 2013;33(2) 186-204.
29. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA* 2014;311: 193-194
30. Sliwinska M, Zielen I, Milnerowicz H, New trends in the treatment of Nicotine Addiction. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2014;71(4) 525-530
31. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Data- base Syst Rev* 2004;3:
32. Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation; pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 77(2): 324-336
33. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
34. Sieminska A, Jassem E. The many faces of tobacco use among women. *Med Sci Monit*, 2014;20; 153-162
35. Siahpush M et al Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation: findings from a national survey. *BMJ* 2015;5;1-9
36. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*.2013 1-73
37. Crane R. The Most Addictive Drug, the Most Deadly Substance: Smoking Cessation. *Tactics for the Busy Clinician. Prim Care Clin Office Pract.* 2007, 34: 117-135.
38. Japanese Circulation Society Joint Working Group. Guidelines for Smoking Cessation. *Circulation Journal*. 2012;76:1024-1043
39. Clinical Practical Guideline: Treating Tobacco Use and Dependence: Update 2008. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service
40. Hugnes JR, Solomon LJ, Naud S, et al. Natural history of attempts to stop smoking. *Nicotine Tob Resp* 2014: 16:119
41. Rigotti A, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults. *JAMA* 2014;312 (2) 719-728
42. Fu S, Partin M, Snyder A. Promoting repeat tobacco dependence treatment; are relapsed smokers interested? *Am J Manag Care* 2006;12;2523
43. Roddy, E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies *BMJ* 2004;328;509-511
44. Hughes JR, Stead LF, Hartmann J, CahillK, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 8:1
45. Hays J, & Ebbert O. Varenicline for Tobacco Dependence. *N Engl J Med* 2008;(359) 2018
46. Hurt D, et al, Preventing Lung Cancer by Treating Tobacco Dependence. *Clin Chest Med* 2011; 32: 645–657
47. McClure JB, Swan GE, Jack L, et al. Mood, side- effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *J Gen Intern Med* 2009;24(5):563–9.
48. Singh S et al, Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;(12) 183.
49. Sobieraj D, White W. Cardiovascular Effects of Pharmacologic Therapies for Smoking Cessation *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1): 61–67
50. Mills, E. Thorlund, K. Eapen, S et al. Cardiovascular Events Associated With Smoking Cessation Pharmacotherapies A Network Meta-Analysis. *Circulation*. 2014;129:28-41.
51. Jain R, Majumder P, Gupta T. Pharmacological Intervention of Nicotine Dependence. *BioMed Research International* 2013; 1-8

