

Avances y líneas de investigación en el tratamiento y diagnóstico del tabaquismo

De Granda-Orive JI.¹, De Granda-Beltrán AM.², Segrelles-Calvo G.³, López-Padilla D.⁴, Jiménez-Ruiz CA.⁵, Solano-Reina S.⁴

Sanidad mil. 2017; 73 (1): 57-65, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

En el momento actual con el arsenal terapéutico disponible para ayudar a dejar de fumar las tasas de abstinencia se elevan hasta el 50% en el mejor de los casos. Es por ello que estamos en la necesidad de buscar nuevos tratamientos que consigan mejorar las tasas de abstinencia al año, teniendo en cuenta que los fumadores que van quedando son aquellos con una mayor dependencia. Debemos ahondar en el análisis de nuevas posibilidades con la vareniclina. Disponemos de investigación activa en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas como son los agonistas y antagonistas del GABA y del glutamato, receptores de acetilcolina, agonistas serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa, y agonistas noradrenérgicos. Por otra parte, el cigarrillo electrónico requiere posicionarse en el momento actual como tratamiento para dejar de fumar, debiendo profundizar en la investigación de las posibilidades de la estimulación intracraneal magnética, el mindfulness y la vacuna antinicotina, además de buscar biomarcadores que consigan unidos una mayor abstinencia.

PALABRAS CLAVE: Tabaco; Tabaquismo; Investigación; Cesación Tabáquica

Advances research in the treatment and diagnosis of smoking

SUMMARY: At the present time, the tobacco abstinence rates increase up to 50% with the therapeutic arsenal available, in the best-case scenario. That is why we are in the need for new treatments that achieve higher abstinence rates per year, given that smokers who remain are those with greater dependence. Also, we must give a thorough look into new possibilities for varenicline. There are on-going investigations searching for new therapeutic targets such as agonists and antagonists of GABA and glutamate, acetylcholine receptors, serotonin agonists, selective inhibitors of monoamine oxidase, and noradrenergic agonists. Moreover, the electronic cigarette requires a position at the present time as a treatment for smoking cessation, and other therapeutic approaches like magnetic intracranial stimulation, mindfulness or nicotine vaccine should be explored as well, added to seeking biomarkers in order to obtain higher abstinence with all these combined.

KEYWORDS: Smoking; Tobacco; Investigation; Smoking cessation

INTRODUCCIÓN

Actualmente se define el tabaquismo como una enfermedad crónica y recidivante, de naturaleza adictiva^{1,2}, que se inicia en el 80% de los casos antes de los 18 años. Presenta en España una prevalencia actual del 23%³. Ocasiona la muerte prematura (acorta la vida en 5-10 años) en más del 50% de los fumadores, afectando al sistema respiratorio y cardiovascular, pudiendo originar diversas neoplasias en el organismo. El consumo de tabaco constituye uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, siendo responsable de cerca de

6 millones de fallecimientos de personas al año⁴. Dejar de fumar supone una ardua lucha para vencer la adicción. En la actualidad disponemos de elementos terapéuticos para tratar a los fumadores que acuden a nuestra consulta en demanda de ayuda para el abandono^{2,5,6}. Numerosos estudios han demostrado científicamente la eficacia de estos tratamientos así como su excelente relación coste/efectividad. Desgraciadamente, la evidencia científica nos indica que con el arsenal terapéutico disponible en la actualidad las tasas de fracaso se elevan hasta el 50% en los mejores casos². Es por ello que estamos en la necesidad de buscar nuevos tratamientos que consigan mejorar las tasas de abstinencia al año. El objetivo de este trabajo ha sido revisar aquellos avances recientes en el tratamiento del tabaquismo que, de alguna manera, pueden modificar o añadir valor futuro en el tratamiento del tabaquismo

¹ Tcol. Médico (Exc.). Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Neumología. Universidad Complutense. Madrid. España.

² Médico civil. Hospital Universitario de Burgos. Servicio de Psiquiatría. España.

³ Médico civil. Hospital Rey Juan Carlos, Servicio de Neumología. Universidad Rey Juan Carlos I. Madrid. España.

⁴ Médico civil. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Neumología. Universidad Complutense. Madrid. España.

⁵ Médico civil. Comunidad de Madrid. Unidad Especializada de Tabaquismo. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Dr. José Ignacio de Granda-Orive. igo01m@gmail.com

Recibido: 18 de julio de 2016

Aceptado: 19 de octubre de 2016

REDUCCIÓN HASTA DEJARLO

El Dr. JR Hughes⁷, basándose en su experiencia y en la evidencia acumulada existente para ayudar a dejar de fumar, publicaba un algoritmo de cómo creía él que debería ser el

árbol de decisión para conseguir la abstinencia del tabaco. En él, y como novedades principales, incluía la combinación de terapia sustitutiva con nicotina (TSN) y la vareniclina (VRN) como terapia de primera línea para dejar de fumar (desplazando al bupropion y a la TSN en monoterapia a una segunda línea de tratamiento), entre las opciones de formato de tratamiento añadía como efectivas a la terapia telefónica y al tratamiento por Internet a las ya conocidas terapias individuales y en grupo y, sobre todo, colocaba a la misma altura terapéutica a la cesación brusca del consumo y a la reducción paulatina hasta dejarlo como igualmente efectivas. Ya una previa revisión Cochrane nos concluía que reducir el número de cigarrillos antes del día “D” y dejar de fumar de forma abrupta, sin previa reducción, conseguía tasas de abstinencia comparables por lo que habría que ofrecer a los fumadores ambas posibilidades para dejar de fumar⁸. En el trabajo de Schauer *et al.*⁹ por el contrario relacionaban la reducción hasta dejarlo con peores resultados en cuanto abstinencia, pero comentaban que reducir se asociaba a ser mujer, ser de raza negra, ser fumador esporádico y utilizar asesoramiento y medicación pero expresaban la necesidad de establecer adecuadamente a quienes y cómo puede favorecer la reducción gradual siendo una estrategia para la abstinencia a analizar en profundidad.

VARENICLINA

En el momento actual no existe ninguna duda de la efectividad y coste/efectividad de la VRN para ayudar a dejar de fumar¹⁰. Enlazando con el epígrafe anterior Ebbert *et al.*¹¹ en un trabajo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo valoraron la eficacia y seguridad de VRN para aumentar las tasas de abstinencia tabáquica en un programa de reducción hasta dejarlo en fumadores que no querían dejar de fumar o no se consideraban capaces de hacerlo pero que si consentían reducir y hacer un intento de dejarlo a los 3 meses. Los autores encontraron que el grupo de VRN presentó unas más altas tasas de abstinencia continua entre la semana 15 y la 24 al compararlo con placebo (VRN 32,1% frente a 6,9% del grupo placebo, RR 4,6 [95% IC, 3,5-6,1]). Asimismo el grupo de VRN presentó unas más altas tasas de abstinencia continua al compararlas con el grupo placebo entre las semanas 21 y 24 (VRN 37,8% frente al 12,5% del grupo placebo, RR, 3,0 [95% IC, 2,4-3,7]) y entre las semanas 21 y la 52 (VRN 27,0% frente al 9,9% para el grupo placebo, RR, 2,7 [95% IC, 2,1-3,5]). Eventos adversos serios se produjeron en el 3,7% del grupo VRN y en el 2,2% del grupo placebo ($p = 0,07$).

Por otra parte, se ha intentado comprobar si aumentar la dosis de VRN consigue mejores resultados de abstinencia. Sobre este tema, hasta dónde sabemos, son conocidos dos trabajos, uno de ellos positivo¹², es decir, los autores concluyen que aumentar la dosis de VRN en fumadores que no responden al tratamiento estándar y que no presentaban con dichas dosis efectos adversos consiguieron mayores tasas de abstinencia. El otro estudio, por el contrario, fue negativo, pues no se encontraron tasas superiores de abstinencia al aumentar las dosis de VRN¹³. En un trabajo reciente se ha podido comprobar como la combinación de VRN con terapia sustitutiva (parches

de nicotina) consiguió mejores resultados de abstinencia que la VRN en terapia única¹⁴.

Es conocido que la N-acetil-cisteína (NAC) restaura la señal usual del glutamato a nivel cerebral, por ello McClure *et al.*¹⁵ quisieron demostrar la viabilidad y seguridad de co-administrar NAC y VRN en sujetos con dependencia por la nicotina, aunque en un escaso número de sujetos. Los pacientes recibieron durante 4 semanas 1.200 mg de NAC y 1 mg cada 12 hs de VRN y se les preguntó semanalmente por efectos secundarios, consumo de tabaco, craving y por síntomas del síndrome de abstinencia. Los autores encontraron un total de 40 efectos adversos siendo el 88% de ellos leves, con una excelente adherencia al tratamiento (98%) observando una reducción en el número de cigarrillos consumidos por día, pero con una abstinencia puntual baja.

Se ha involucrado al ácido gamma amino-butírico (GABA) y al glutamato en los procesos neuronales centrales de recompensa y su importancia en la adicción por la nicotina. Es conocido que el efecto principal de la VRN es como agonista parcial de los receptores alfa4beta2 de acetilcolina pero recientemente se ha demostrado que tras 12 semanas de tratamiento con VRN se observaba un descenso de los niveles de Glutamato/Glutamina en la corteza dorsal del cíngulo anterior cerebral y un descenso significativo de la señal dependiente de oxígeno en sangre en la corteza medial orbitofrontal-rostral del cíngulo anterior y en la corteza cingulada precuneo posterior¹⁶. Los autores sugieren, según los resultados, un posible mecanismo de acción de la VRN en reducir los niveles de glutamato/glutamina en el núcleo accumbens (papel del glutamato en la modulación de la conducta) y el desplazamiento de la señal dependiente del oxígeno en sangre en diferentes zonas cerebrales por lo que se necesitan más trabajos que confirmen y repliquen el presente. Por otro lado también se ha podido comprobar¹⁷ que la VRN también estimula la liberación pre-sináptica del GABA, e incluso que la VRN ejerce un efecto de agonista parcial atenuando los efectos de la nicotina sobre el hipocampo y el cerebro basal anterior lo que puede afectar claramente a las funciones cognitivas. Sería de gran importancia ahondar en estos otros efectos de la VRN por conseguir unas mejores tasas de abstinencia.

Recientemente Tonstad *et al.*¹⁸ han comunicado la eficacia y seguridad de VRN en pacientes con diabetes que participaron en 15 estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo. En efecto, se trata de un estudio realizado sobre 323 diabéticos en los que se consiguió una mayor abstinencia continua entre las semanas 9 y 12 (43,8% frente a 24,8%; odds ratio [OR] 95% intervalo de confianza [IC]: 2,36 [1,47; 3,79]) semanas 9–24 (27,5% frente al 14,4%; OR [IC]: 2,25 [1,27; 4,00]) y semanas 9–52 (18,4% para VRN y 10,1% para placebo (OR [IC]: 2,00 [0,90; 4,49]). Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (27,2% frente al 8,1%), dolor de cabeza (9,3% frente al 9,9%) e insomnio (8,6% frente al 5,6%) siendo la incidencia de efectos secundarios similar entre pacientes con diabetes que sin ella. Por otra parte, se ha presentado recientemente el estudio EAGLES¹⁹ cuyo objetivo fue comparar la seguridad neurosiquiátrica y la eficacia de VRN, bupropion, TSN y placebo en fumadores con o sin enfermedades neurosiquiátricas. El trabajo se diseñó como un ensayo aleatorizado, doble ciego, triple dummy, controlado con placebo y de forma activa (parches de nicotina de 21 mg cada 24 hs con reducción, VRN 1 mg cada 12 hs, bupropion 150 mg cada

12 hs) durante 12 semanas y después otras 12 de seguimiento realizado en 140 centros de 16 países entre noviembre de 2011 y enero de 2015. Las principales conclusiones del estudio fueron que no se demostró un incremento significativo de efectos adversos neuropsiquiátricos atribuibles a VRN y bupropion al compararlo con los parches de nicotina o el placebo y en segundo lugar que la VRN fue más efectivo que el placebo, que el parche de nicotina y que el bupropion en ayudar a los fumadores a conseguir abstinencia siendo bupropion y los parches más efectivos que el placebo.

Recientemente se ha publicado la puesta al día sobre los agonistas parciales de los receptores de nicotina para ayudar a dejar de fumar²⁰. Se incluyeron un total de 25.290 participantes de los cuáles 11.801 usaron VRN a dosis estándar para dejar de fumar, consiguiendo un RR de 2,24 al compararlo con placebo (95% IC 2,06 a 2,43; 27 ensayos, 12.625 sujetos con una evidencia de alta calidad). Se demostró también que VRN a menos dosis o con dosis variables también resultaba efectivo con un RR de 2,08 (95% IC 1,56 a 2,78, con 1266 sujetos). VRN resultó más efectivo que bupropion a los seis meses con un RR de 1,39 (95% IC 1,25 a 1,54, 5 ensayos con alta calidad de evidencia) y que TSN a los 24 meses con RR de 1,25 (95% IC 1,14 a 1,37, 8 ensayos con 6.264 sujetos con moderada calidad de evidencia). El efecto secundario más frecuentemente observado con VRN fue la náusea.

POSIBLES NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Ya hemos comentado la importancia del ácido gamma amino-butírico (GABA) y del glutamato en la adicción por la nicotina, por lo que son varias las moléculas tanto agonistas como antagonistas de ambos neurotransmisores que han sido y son estudiadas para ayudar a dejar de fumar.

GABA

Varias son las moléculas estudiadas y en estudio que actúan sobre el GABA:

1) **Baclofen** (agonista del receptor GABAB): reduce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NA) por la nicotina. Ya se había comprobado en estudios llevados a cabo hace años, como el baclofen reducía en ratas de laboratorio la autoadministración de nicotina²¹. En un trabajo más reciente Franklin et al.²² diseñaron un estudio piloto de nueve semanas, doble ciego, controlado con placebo con baclofen en fumadores en estadio de contemplación que no se encontraban preparados para dejar de fumar y cuyo principal objetivo fue la reducción del número de cigarrillos al día. Los autores demostraron la superioridad del baclofen en reducir el número de cigarrillos fumados al día, además de una disminución del *craving*. Recientemente se ha podido comprobar como las propiedades reforzadoras de la nicotina y los efectos negativos secundarios por el síndrome de abstinencia pueden ser modulados por agonistas del GABAB como el baclofen²³. Existen dos ensayos clínicos en marcha con baclofen para ayudar a dejar de fumar: uno compara baclofen con placebo²⁴, y otro compara dos dosis

diferentes de baclofen con placebo para ayudar a dejar de fumar²⁵.

2) **Acido (3-amino-2[S]-hydroxypropyl)-methylphosphinic (CGP44532)** (Agonista del receptor GABAB): reduce la autoadministración de cocaína, heroína, alcohol y nicotina²¹.

3) **Divalproex** (agonista GABA): Mimetiza la acción inhibitoria del GABA. En un estudio de 8 semanas, doble ciego y en el que se comparaba divalproex con placebo en 120 fumadores y en el que se medía su efecto sobre señales de fumador y afectivas intra-tratamiento y se determinaba si estas señales eran predictoras de la conducta post-tratamiento de fumador, divalproex se asoció a un mayor craving en la presentación de la señal y no se encontraron diferencias en las tasas de cesación. El craving suscitado por la señal de fumar predijo el final del tratamiento y las tasas de fumador post-tratamiento, lo que sugiere que la señal reactiva intra-tratamiento podría utilizarse como indicación del desarrollo del tratamiento y como cribaje de posibles medicaciones para dejar de fumar²⁶.

4) **Pregabalina**: análogo del GABA. Es conocido que la pregabalina atenúa algunos síntomas del síndrome de abstinencia (ansiedad, irritabilidad y frustración) por la nicotina pero no ha demostrado utilidad como medicación para ayudar a dejar de fumar²⁷.

5) **Tiagabine**: aumenta los niveles sinápticos de GABA (inhibe la recaptación). Se ha podido demostrar que el tiagabine reduce el efecto de refuerzo por la nicotina y realza el rendimiento cognitivo²⁸.

6) **Vigabatrin** (GVG. γ -vinyl-GABA): inhibidor irreversible de la GABA transaminasa por lo que disminuye las concentraciones de dopamina extracelulares. Ya fue demostrado hace años que disminuía la autoadministración de nicotina²⁹.

7) **Zonisamida**: Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico³⁰ en el que se añadía a un grupo de fumadores recalcitrantes en tratamiento con VRN un segundo medicamento, la zonisamida, considerado un buen candidato como tratamiento pues incrementa el tono dopaminérgico, normaliza la homeostasis glutamatérgica y potencia la liberación del GABA. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en el que se comparaba si la combinación zonisamida más VRN frente VRN más placebo reducía más el síndrome de abstinencia y las tasas de cesación. Los autores encontraron que la combinación zonisamida/VRN redujo más los síntomas del síndrome de abstinencia y craving al compararlos con VRN/placebo y concluyen que efectivamente la zonisamida reduce el síndrome de abstinencia y el craving pero no lo suficiente como para modificar la conducta de fumador.

Glutamato

Varias son las moléculas estudiadas que actúan sobre el glutamato:

1) **MPEP (2 methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine)**: Antagonista del receptor mGluR5; disminuye la autoadministración intravenosa de nicotina²¹.

2) **AZD8529**: Modulador positivo alostérico selectivo del receptor mGluR2 del glutamato. Se ha podido comprobar que reduce la autoadministración de nicotina en monos ardilla,

reduce el “priming” por la nicotina y la señal de búsqueda tras la extinción previa del refuerzo por la nicotina³¹.

3) **D-cycloserina (DC)**: Agonista parcial del receptor del glutamato NMDA. Ya se había observado como la DC reducía en ratas, con bajos niveles de consumo de nicotina, la autoadministración de nicotina pero no en aquellas con consumos más elevados³². En un estudio con diseño doble ciego y comparado con placebo y en el que los pacientes consumían concomitantemente tabaco y cocaína³³, los autores no encontraron efectos directos sobre el craving por la nicotina ni sobre el consumo de cigarrillos diarios. En el momento actual existen dos ensayos clínicos en marcha en los que se compara DC con placebo como ayuda para dejar de fumar^{34,35}.

4) **Memantina**: Actúa sobre el sistema glutamatérgico mediante el bloqueo de los receptores NMDA del glutamato. En el momento actual ha finalizado un ensayo clínico en el que se compara la memantina con placebo como ayuda para dejar de fumar a pacientes con cáncer³⁶.

5) **Topiramato**: Antagonista de los receptores AMPA y kainate glutamatérgicos y además facilita la neurotransmisión GABAérgica. El topiramato podría ser un prometedor agente para el tratamiento de la dependencia tabáquica, al menos en los hombres y alcohólicos a la vez, pues disminuye la liberación de dopamina inducida por la nicotina, mitiga el síndrome de abstinencia, previene la ganancia de peso, pero son precisos más trabajos pues no existen conclusiones definitivas³⁷⁻³⁹. Oncken *et al.*⁴⁰ en un ensayo aleatorizado de 10 semanas, ciego, y en el que comparaban los efectos del asesoramiento psicológico en combinación con a) topiramato, b) topiramato/parche de nicotina y, c) placebo, para ayudar a dejar de fumar, encontraron diferencias significativas de abstinencia entre el grupo topiramato/parche de nicotina frente a placebo y no significativas entre el grupo topiramato frente al placebo. Ambos grupos con topiramato perdieron peso al final del tratamiento.

Receptores de acetil-colina

Brunzell *et al.*⁴¹ comunicaron la importancia de los receptores alfa7 (estimularlo; agonistas) y alfa6beta2 (inhibirlo: antagonistas) en la abstinencia tabáquica y las posibilidades de ser utilizados para ayudar a dejar de fumar. Se ha demostrado como un pre-tratamiento con Iptakalim⁴² (antagonista del receptor alfa4beta2 y facilitador de los canales de potasio) disminuye la inducción de dopamina por la nicotina y la liberación del glutamato en el NA, por lo que el Iptakalim bloquea la respuesta ante la estimulación por la nicotina y mitiga el efecto producido tras la administración intravenosa de nicotina. La sazetidina⁴³, desensibilizador y agonista parcial del receptor alfa4beta2, reduce la autoadministración de nicotina en ratas de laboratorio. La galantamina (Inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa y estimulador la acción de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos) como ayuda para dejar de fumar ya había demostrado que atenúa la toma y la búsqueda de nicotina en ratas de laboratorio⁴⁴. Recientemente Ashare *et al.*⁴⁵ confirmaron los hallazgos previos en un estudio en el que quisieron determinar los efectos de la galantamina en la toma voluntaria de nicotina en ratas y en la conducta de fumar en

humanos. La administración en humanos de galantamina (8 mg en la primera semana y 16 mg en la segunda) redujo de forma significativa las tasas de consumo así como la satisfacción y refuerzo por el tabaco al compararlo con placebo lo que abre una nueva puerta como tratamiento para ayudar a dejar de fumar, haciendo falta más trabajos.

Receptores de serotonina

Zeeb *et al.*⁴⁶ comunicaban que una inyección de lorcaserin (agonista del receptor HT2C de la serotonina) previa a una auto-estimulación intracraneal con nicotina bloqueaba su efecto de recompensa. En el momento actual existe un ensayo clínico en marcha que examina el efecto de la psilocibina⁴⁷ (Alucinógeno, agonista parcial de receptores serotoninérgicos) como ayuda para dejar de fumar comparándola con parches de nicotina.

Monoaminoxidasa

Diferentes estudios preclínicos y clínicos han demostrado que los fumadores crónicos presentan una actividad monoaminoxidasa A (MAO – A) y B (MAO – B) disminuida, que se normaliza tras la cesación del consumo. Hace unos años el grupo de Berlin *et al.*⁴⁸ no demostró diferencias significativas con el EVT302 (inhibidor selectivo del MAO-B) sólo o añadiéndole parches de nicotina para ayudar a dejar de fumar, ni tampoco la selegilina (inhibidor transdérmico MAO) en el trabajo de Kahn *et al.*⁴⁹.

Agonistas alfa2a noradrenérgicos

El estrés y la disfunción cognitiva prefrontal juegan un papel esencial en el consumo de tabaco, sin embargo no existe medicación que atenúe el estrés por fumar y el realce cognitivo. Vías centrales noradrenérgicas se encuentran envueltas en el estrés inducido por la falta de nicotina y en el control de conductas adaptativas pre-frontales. Por ello, McKee *et al.*⁵⁰ emplearon un validado simulador de estrés por fumar, imágenes funcionales de resonancia magnética y la evaluación de si la guanfacina (agonista alfa2a noradrenérgico) comparada con placebo reducía el estrés por la falta de nicotina, alteraba la activación cortico-estriatal y reducía el consumo tras un intento de dejar de fumar. Los autores observaron como en los fumadores del grupo placebo deprivados, una situación de estrés disminuía la latencia de tiempo para fumar, incrementando el craving. En cambio en los del grupo de la guanfacina dicho efecto estaba ausente o se reducía. La guanfacina alteraba la actividad prefrontal y reducía el consumo de cigarrillos pero sin una completa abstinencia. En el momento actual se encuentra en marcha un ensayo clínico que compara guanfacina para dejar de fumar con placebo⁵¹.

OTRAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Cigarrillo electrónico (CE)

Hasta la actualidad el CE no ha demostrado científicamente ni eficacia ni efectividad para dejar de fumar. En estos momentos

están en marcha ensayos clínicos que utilizan CE como ayuda para dejar de fumar. Uno de ellos compara CE con y sin nicotina con parches de nicotina y asesoramiento⁵², otro⁵³, realizado en Canadá, compara CE con nicotina y sin nicotina más leve asesoramiento conductual con sólo asesoramiento conductual. En otro⁴⁴ se compara el tratamiento estándar con tratamiento estándar más CE. Otros dos ensayos, ya finalizados comparan el CE con un inhalador de nicotina⁵⁵ y con chicles de nicotina⁵⁶ para ayudar a dejar de fumar.

Simvastatina

Es conocido que la simvastatina reduce la conducta de búsqueda por la nicotina en ratas de laboratorio, por ello el grupo de la Universidad de Poitiers⁵⁷ lleva adelante en el momento actual un ensayo clínico activo en el que se compara la simvastatina (20 mg) con placebo para ayudar a dejar de fumar.

Estimulación intracraneal magnética (EIM)

Es conocido que la EIM ha sido evaluada como tratamiento de varios desórdenes neuropsiquiátricos que presentan una actividad dopaminérgica anormal y una excitabilidad cortical alterada. Varios trabajos han demostrado como una EIM repetida reduce el craving y el número de cigarrillos consumidos al día en pacientes fumadores. Dinur-Klein et al.⁵⁸ demostraron recientemente que una EIM de alta frecuencia (pero no de baja) reducía, de forma significativa, el consumo de cigarrillos y la dependencia por la nicotina. La combinación de este tratamiento con la exposición a señales asociadas al consumo de tabaco reducía el consumo de tabaco hasta conseguir una abstinencia del 44% al final del tratamiento y estimada del 33% tras un seguimiento de 6 meses. Pripfl et al.⁵⁹ observaron como al aplicar EIM de alta frecuencia en el cortex pre-frontal dorsolateral izquierdo cerebral se reducía el craving por la nicotina en fumadores recientemente abstinentes. Abogan porque los cambios en la actividad delta cerebral se debe a que los efectos de la EIM están mediados por el sistema dopaminérgico de recompensa y que probablemente juegue un papel, aunque seguramente no el único en la modulación conductual. En el momento actual existe un ensayo clínico activo que analiza la EIM como método para reducir el craving y el consumo de cigarrillos⁶⁰.

Mindfulness

En el momento actual existen en activo varios estudios que analizan las posibilidades del *Mindfulness* como ayuda para dejar de fumar ya que intenta separar el craving del consumo de tabaco⁶¹.

Vacuna antinicotina (VA)

Diversos trabajos previos han demostrado que la VA podría lograr la abstinencia tabáquica pero ésta no ha sido capaz de

conseguir concentraciones suficientes en sangre de anticuerpos para lograrlo⁶². En la actualidad se estudian nuevas estrategias para conseguir una mayor eficacia para proveer de anticuerpos de forma más rápida y en mayor concentración por otros mecanismos: se quiso conseguir una nueva proteína conjugada mediante modificaciones de haptenos o optimizando su densidad, utilizando una vacuna de nanopartículas, conexiones pasivas de anticuerpos específicos monoclonales de nicotina, vectores virales como conexiones de genes para la producción de anticuerpos, pero todos ellos están todavía por demostrar su eficacia.

EN BUSCA DE BIOMARCADORES COMO AYUDA PARA DEJAR DE FUMAR

La investigación previa existente examinaba como predictores de cesación diferentes datos clínicos como los niveles de dependencia tabáquica, el craving y la autoeficacia. En el momento actual los biomarcadores que han demostrado utilidad en la clínica para predecir cesación tabáquica en respuesta a diferentes tratamientos son: Los datos clínicos, el genotipo, la razón de metabolitos de la nicotina y las imágenes cerebrales⁶³.

Enfocado en variables clínicas

Fumar y cesación positiva:

Bajo craving basal

Dependencia

Nº de cig fumados al día.

Con variables demográficas:

Nivel educacional alto

Mayor edad

Estado casado

Factores psicológicos asociados a una respuesta + al tto:

Niveles altos de auto-eficacia

Estar preparado y motivado

Niveles bajos de estrés

Sin historia de depresión

Afectos negativos bajos

Factores relacionados con el tto:

Soporte conductual

Adherencia

Ausencia de caídas al principio

Jiménez Ruiz et al.⁶⁴ analizaron diferentes variables clínicas con el objetivo de definir combinaciones de dichas variables que permitieran elegir el mejor tratamiento en la práctica clínica.

Los autores encontraron que: 1) la terapia sustitutiva con nicotina no es recomendable en sujetos de cualquier edad con dependencia alta (9 o 10 puntos en el test de Fagerström o fumadores de su primer cigarrillo de la mañana en menos de 5 minutos tras levantarse), 2) en aquellos fumadores con dependencia alta y edad avanzada el tratamiento que da mejores resultados es el bupropion o la VRN, 3) aquellos sujetos menores de 20 años con una dependencia moderada/alta por la nicotina (test de Fagerström ≥ 6 y menos de 30 minutos hasta el primer cigarrillo tras levantarse) son resistentes a cualquier tipo

de tratamiento, 4) sujetos con baja dependencia por la nicotina pueden ser tratados con cualquier tipo de tratamiento pero con los mejores resultados se obtienen con bupropion o VRN.

Enfocado en genotipos

Se ha demostrado que genes relacionados con el receptor de acetilcolina y con las proteínas cerebrales relacionadas con la nicotina predicen la respuesta a la medicación de primera línea de tratamiento o a la abstinencia en el tiempo sin un control de ensayo de tratamiento⁶³. King et al.⁶⁵ en un trabajo en el que analizaron la farmacogenética de la VRN y del bupropion encontraron que la abstinencia continua para VRN entre la semana 9 a 12 se asociaba a múltiples subunidades de receptores de acetilcolina (incluyendo los clusters CHRNA2, CHRNA5 y CHRNA4. OR 1,76, 95% IC: 1,23 - 2,52), en cambio para el bupropion se asociaba a la citocromo P450 por la enzima CYP2B6 (OR 1,78, 95% IC: 1,27 - 2,50) ($p < 0,001$). Igualmente la incidencia de náuseas fue asociada a múltiples subunidades de receptores de acetilcolina (OR 0,50, 95% IC: 0,39 - 0,70. $p < 0,0001$) y el tiempo hasta la recaída tras haber dejado de fumar se asoció a receptores de serotonina (HTR3B: HR 1,97, 95% IC: 1,45 - 2,68. $p < 0,0001$). Los autores concluyen que estos datos vienen a refrendar que múltiples genes contribuyen a la cesación tabáquica y a la respuesta a los diferentes tratamientos que existen para ayudar a dejar de fumar.

Enfocado en marcadores de nicotina (razón de metabolitos de nicotina)

Los niveles de nicotina y cotinina sirven como marcadores de consumo y abstinencia: la nicotina va a ser metabolizada en el 70 al 80% en el sistema citocromo P450 por la enzima CYP2A6 a cotinina y ésta a su vez es metabolizada a trans-3'-hydroxycotina (3HC) igualmente por la enzima CYP2A6. Debido a su larga vida media la cotinina ha sido empleada como marcador de consumo e incluso como verificador de abstinencia. La razón de metabolitos de la nicotina (NMR): razón 3HC/cotina (NMR) se utiliza como marcador del aclaramiento de la nicotina y refleja la variabilidad individual en el metabolismo de la nicotina y cotinina debida a la variación de la actividad del CYP2A6 que esta mediada genéticamente y por el entorno. Fumadores con un NMR alto nos están indicando un rápido aclaramiento de la nicotina y esta asociado a un fumador severo y más bajas tasas de abstinencia, probablemente debido a una mayor severidad del craving y de los síntomas del síndrome de abstinencia. La razón NMR es estable en sangre, plasma y saliva en diferentes condiciones por lo que una sola medición del NMR es fiable⁶³. Se ha demostrado que los metabolizadores rápidos de la nicotina presentan unas menores tasas de abstinencia con placebo pero éstas se incrementan con bupropion, lo que nos indica que no podemos obtener un mayor beneficio con bupropion en metabolizadores lentos. Variaciones genéticas que den como resultado una baja actividad CYP2A6 afectan de forma significativa el consumo de cigarrillos, el aclaramiento de nicotina y los niveles de metabólicos de nicotina, pues

metabolizadores lentos tendrán un bajo aclaramiento de nicotina y una baja razón NMR, generalmente definida como la presencia de una actividad reducida o nula de alelos CYP2A6 o un valor NMR en el cuartil más bajo o en la mitad baja de la distribución del mismo⁶⁰. Ho et al.⁶⁶ ya hace tiempo, utilizando estimaciones del metabolismo de la nicotina definiéndolo como variaciones genéticas del CYP2A6 demostraron que en fumadores con ancestros africanos con variaciones del CYP2A6 asociadas a una actividad enzimática baja y aleatorizados a chicles de nicotina o placebo tenían más probabilidades de mantenerse abstinentes que aquellos con una actividad enzimática normal. Igualmente Lerman et al.⁶⁷ estudiaron a fumadores que fueron aleatorizados a un tratamiento estándar de 8 semanas con parches de nicotina comparado con un tratamiento de 6 meses encontrando que aquellos con una variante CYP2A6 asociada a un reducido metabolismo se beneficiaban más del tratamiento más largo que los que presentaban un metabolismo normal de nicotina manteniéndose abstinentes con mayor probabilidad a las 24 semanas. En un ensayo clínico Lerman et al.⁶⁸ demostraron que la razón NMR predecía abstinencia utilizando parches de nicotina pero no con espray nasal. Asimismo, Schnoll et al.⁶⁹ validaron la razón NMR como predictor de abstinencia en un estudio de un solo brazo con parches de nicotina durante 8 semanas. Recientemente, Lerman et al.⁷⁰, en un estudio prospectivo en el que se estratificaba por NMR y se aleatorizaba a los fumadores a tres tratamientos (dos activos; VRN y parches de nicotina y uno placebo) se identificó una interacción del NMR por tratamiento al final del mismo (6 meses) de tal manera que los metabolizadores normales aleatorizados a VRN exhibían una significativa mayor abstinencia al compararlo con aquellos fumadores aleatorizados a parches de nicotina y la eficacia de VRN y de los parches fue, en cambio, la misma en aquellos fumadores metabolizadores lentos.

Aunque la enzima principal responsable del metabolismo de la nicotina es la CYP2A6, variaciones genéticas en la CYP2B6 son también importantes en la respuesta al tratamiento para la cesación tabáquica. Dicha enzima es la principal metabolizadora del bupropion. Se ha demostrado como polimorfismos que disminuyan la actividad del CYP2B6 aumentan las recaídas al comparar bupropion y placebo, por el contrario aquellos polimorfismo que incrementen la actividad de la enzima aumentan las tasas de abstinencia con bupropion⁶³.

Recientemente se ha publicado una estupenda revisión sobre este tema⁷¹ en la que se nos indica que la concentración de 3HC depende del metabolismo de la cotinina que esta mediado por el CYP2A6. Por ello el ratio 3HC/cotina es una medida estable de la actividad CYP2A6 y que no depende de la hora de la última toma de nicotina. Existen variaciones interindividuales en el metabolismo de la nicotina: a) Genéticas: mediados por polimorfismos genéticos. b) Factores del entorno y biológicos: Sexo: mayor nivel de cotinina en hombre que en mujeres, pero el aclaramiento de nicotina es mayor en mujeres. Los niveles de estrógenos inducen la actividad CYP2A6, el consumo de alcohol se asocia positivamente con NMR, el índice de masa corporal se asocia negativamente con el NMR, la exposición a mentol inhibe, in Vitro, la actividad CYP2A6 y se ha demostrado que el mentol reduce el aclaramiento de nicotina. Nos indican estos autores que el NMR no se asocia de forma consistente con el

grado de dependencia ni con el síndrome de abstinencia. La asociación entre el NMR y la respuesta al tratamiento todavía es desconocida, relacionándose dicha asociación con diferencias en la disponibilidad de los receptores nicotínicos, a medidas subjetivas del refuerzo por la nicotina, a efectos fisiológicos de la nicotina y a respuestas condicionadas a señales del tabaco.

Enfocado en imágenes cerebrales

Un área emergente de investigación es el uso de imágenes cerebrales para determinar biomarcadores de cesación tabáquica. Las modalidades de imágenes incluyen la resonancia magnética anatómica cerebral, la resonancia magnética espectroscópica y la tomografía por emisión de positrones⁶³. En este sentido, en un intento de conseguir imágenes cerebrales de las respuestas al estímulo de fumar Tang et al.⁷² plantearon la hipótesis de que individuos metabolizadores rápidos tendrían respuestas condicionadas más energéticas a estímulos del tabaco que los metabolizadores lentos en los cuales esta respuesta es más constante. En efecto y, como ellos predijeron, los metabolizadores rápidos, tanto por fenotipo como por genotipo, tienen de forma significativa, una mayor respuesta a estímulos visuales de tabaco que los metabolizadores lentos en la amígdala cerebral, hipocampo, estriado, corteza cerebral y el giro cingulado. Por ello, concluyen que sus resultados soportan la teoría de que los estímulos por drogas son estímulos condicionados y explicarían por qué los metabolizadores rápidos tienen menores tasas de cesación. Por otra parte, Falcone et al.⁷³ quisieron conocer si la respuesta neuronal a estímulos por el tabaco en metabolizadores normales y lentos de nicotina (medida por imágenes de resonancia magnética cerebral) era diferente en fumadores ya saturados con nicotina o tras 24 horas de abstinencia. Los autores demuestran en la abstinencia un incremento de la respuesta a estímulos por el tabaco en metabolizadores normales al compararlo con metabolizadores lentos en regiones cerebrales relacionadas con el refuerzo, la regulación de la emoción y la memoria prospectiva.

CONCLUSIONES

Hemos podido comprobar que existe una investigación activa en la búsqueda de nuevos tratamientos para ayudar a dejar de fumar, entre ellos:

- Dejar de fumar de forma gradual ha demostrado efectividad (a la par en cuanto a efectividad que dejar de fumar de forma brusca), siendo una estrategia para la abstinencia a analizar en profundidad y con futuro.
- La VRN ha demostrado seguridad, efectividad y coste/efectividad para ayudar a dejar de fumar. Recientemente se ha indicado efectividad para ayudar a dejar de fumar al compararlo con placebo en fumadores que reducen su consumo de forma gradual hasta dejarlo. Además se han mejorado las tasas de abstinencia al combinar VRN con TSN.
- Son numerosas las nuevas dianas terapéuticas en estudio para ayudar a dejar de fumar: agonistas y antagonistas

del GABA y del glutamato, agonistas y antagonistas de receptores de acetilcolina, agonistas serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa, agonistas noradrenérgicos.

- El cigarrillo electrónico requiere posicionarse en el momento actual como tratamiento para dejar de fumar.
- La Estimulación Intracraneal Magnética se ha mostrado como una herramienta prometedora en el control del craving y en la reducción del consumo de cigarrillos.
- Los biomarcadores que han demostrado utilidad para predecir cesación tabáquica son: clínicos, genotípicos, la razón de metabolitos de la nicotina (NMR) y las imágenes cerebrales. En el futuro la combinación de dichos biomarcadores podría conseguir mejores tasas de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las Drogas, el Cerebro y el Comportamiento La Ciencia de la Adicción. National Institute of Drug Abuse (NIH). [Accedido 09 de octubre de 2016]. Disponible en: https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/soa_sp_2014.pdf
2. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville (MD): US Dept. Health and Human Services, Public Health Service, 2008. [Accedido 24 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>
3. Encuesta Europea de Salud en España 2014 [Accedido 03 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm
4. El programa MPOWER y la epidemia mundial del tabaquismo. Estrategia MPOWER. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2009. [Consultado 17/08/2015]. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/mpower/es/>
5. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: A review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med.* 2015; 163: 608-621.
6. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Int Med.* 2015; 163: 622-634.
7. Hughes JR. An updated algorithm for choosing among smoking cessation treatments. *J Subst Abuse Treat.* 2013; 45: 215-21.
8. Lindson-Hawley N1, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD008033. doi: 10.1002/14651858.CD008033.pub3.
9. Schauer GL, Malarcher AM, Babb SD. Gradual reduction of cigarette consumption as a cessation strategy: prevalence, correlates, and relationship with quitting. *Nicotine Tob Res.* 2015; 17: 530 - 8.
10. Cahill K1, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; 5: CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
11. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313: 687-94.
12. Jiménez-Ruiz CA, Barrios M, Peña S, Cicero A, Mayayo M, Cristóbal M, Perera L. Increasing the dose of varenicline in patients who do not respond to the standard dose. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 1443 - 5.
13. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, Phillips A, Cornwall D, Dhanji AR. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015 ; 175: 266 - 71.
14. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *BMC Public Health*. 2015; 15: 689. doi: 10.1186/s12889-015-2055-0.
15. McClure EA, Baker NL, Gipson CD, Carpenter MJ, Roper AP, Froeliger BE, et al. An open-label pilot trial of N-acetylcysteine and varenicline in adult cigarette smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015; 41: 52-6.
 16. Wheelock MD, Reid MA, To H, White DM, Cropsey KL, Lahti AC. Open label smoking cessation with varenicline is associated with decreased glutamate levels and functional changes in anterior cingulate cortex: preliminary findings. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 158. doi: 10.3389/fphar.2014.00158. eCollection 2014.
 17. DuBois DW, Damborsky JC, Fincher AS, Frye GD, Winzer-Serhan UH. Varenicline and nicotine enhance GABAergic synaptic transmission in rat CA1 hippocampal and medial septum/diagonal band neurons. *Life Sci*. 2013; 92: 337 - 44.
 18. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: A pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J Diabetes Investig*. 2016 May 25. doi: 10.1111/jdi.12543.
 19. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016; 387: 2507-20.
 20. Cahill K1, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 9;(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
 21. Paterson NE, Froestl W, Markou A. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP44532 decreased nicotine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 172: 179 - 86.
 22. Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG, et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 103: 30 - 6.
 23. Varani AP, Aso E, Moutinho LM, Maldonado R, Balerio GN. Attenuation by baclofen of nicotine rewarding properties and nicotine withdrawal manifestations. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231: 3031 - 40.
 24. Baclofen effects in cigarettes smokers (BAC). *ClinicalTrials.Gov* NCT01821560. [Accedido 20 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01821560?term=baclofen+AND+smoking&rank=3>
 25. Baclofen for smoking cessation in non-psychiatric population. *ClinicalTrials.Gov* NCT 01228994. [Accedido 20 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228994?term=baclofen+AND+smoking&rank=2>
 26. Ditte JW, Oliver JA, Myrick H, Henderson S, Saladin ME, Drobos DJ. Effects of divalproex on smoking cue reactivity and cessation outcomes among smokers achieving initial abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012; 20: 293 - 301.
 27. Herman AI, Waters AJ, McKee SA, Sofuoglu M. Effects of pregabalin on smoking behavior, withdrawal symptoms, and cognitive performance in smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 220: 611 - 7.
 28. Sofuoglu M, Mouratidis M, Yoo S, Culligan K, Kosten T. Effects of tiagabine in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 181: 504 - 10.
 29. Paterson NE, Markou A. Increased GABA neurotransmission via administration of gamma-vinyl GABA decreased nicotine self-administration in the rat. *Synapse*. 2002; 44: 252 - 3.
 30. Dunn KE, Marcus TF, Kim C, Schroeder JR, Vandrey R, Umbricht A. Zonisamide Reduces Withdrawal Symptoms But Does Not Enhance Varenicline-Induced Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res*. 2016 May;18(5):1171-9.
 31. Justinova Z, Panlilio LV, Secci ME, Redhi GH, Schindler CW, Cross AJ, et al. The Novel Metabotropic Glutamate Receptor 2 Positive Allosteric Modulator, AZD8529, Decreases Nicotine Self-Administration and Relapse in Squirrel Monkeys. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 7. pii: S0006-3223(15)00083-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.014.
 32. Levin ED, Slade S, Wells C, Petro A, Rose JE. D-cycloserine selectively decreases nicotine self-administration in rats with low baseline levels of response. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 98: 210 - 4.
 33. Yoon JH1, Newton TF, Haile CN, Bordnick PS, Fintzy RE, Culbertson C, et al. Effects of D-cycloserine on cue-induced craving and cigarette smoking among concurrent cocaine- and nicotine-dependent volunteers. *Addict Behav*. 2013; 38: 1518-26.
 34. D-cycloserine (DCS) Pretreatment + Cognitive Behavioral Therapy and Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation (DCS). *ClinicalTrials.Gov* NCT01842334. [Accedido 23 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842334?term=d-cycloserine+AND+smoking+cessation&rank=1>
 35. Investigation of Cycloserine as a Smoking Cessation Treatment. *ClinicalTrials.Gov* NCT01062932. [Accedido 23 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062932?term=d-cycloserine+AND+smoking+cessation&rank=5>
 36. Memantine Hydrochloride in Helping Cancer Survivors Stop Smoking. *ClinicalTrials.Gov* NCT01535040. [Accedido 23 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535040?term=memantine+AND+smoking+cessation&rank=1>
 37. Schiffer WK, Gerasimov MR, Marsteller DA, Geiger J, Barnett C, Alexoff DL, et al. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse*. 2001; 42:196 - 8.
 38. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1600 - 5.
 39. Anthenelli RM, Blom TJ, McElroy SL, Keck PE. Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation. *Addiction*. 2008; 103: 687 - 94.
 40. Oncken C, Arias AJ, Feinn R, Litt M, Covault J, Sofuoglu M, Kranzler HR. Topiramate for smoking cessation: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Nicotine Tob Res*. 2014; 16: 288 - 96.
 41. Brunzell DH, McIntosh JM, Papke RL. Diverse strategies targeting $\alpha 7$ homomeric and $\alpha 6\beta 2^*$ heteromeric nicotinic acetylcholine receptors for smoking cessation. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1327: 27-45.
 42. Charntikov S, Swalve N, Pittenger S, Fink K, Schepers S, Hadlock GC, et al. Iptakalim attenuates self-administration and acquired goal-tracking behavior controlled by nicotine. *Neuropharmacology*. 2013; 75: 138-44.
 43. Johnson JE, Slade S, Wells C, Petro A, Sexton H, Rezvani AH, et al Assessing the effects of chronic sazetidine-A delivery on nicotine self-administration in both male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 222: 269 - 76.
 44. Hopkins TJ, Rupperecht LE, Hayes MR, Blendy JA, Schmidt HD. Galantamine, an acetylcholinesterase inhibitor and positive allosteric modulator of nicotinic acetylcholine receptors, attenuates nicotine taking and seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 2310-21
 45. Ashare RL, Kimmy BA, Rupperecht LE, Bowers ME, Hayes MR, Schmidt HD. Repeated administration of an acetylcholinesterase inhibitor attenuates nicotine taking in rats and smoking behavior in human smokers. *Transl Psychiatry*. 2016 Jan 19;6:e713
 46. Zeeb FD, Higgins GA, Fletcher PJ. The Serotonin 2C Receptor Agonist Lorcaserin Attenuates Intracranial Self-Stimulation and Blocks the Reward-Enhancing Effects of Nicotine. *ACS Chem Neurosci*. 2015; 6: 1231 - 40.
 47. Psilocybine-facilitated smoking cessation treatment: A Pilot Study. *ClinicalTrials.Gov* NCT01943994. [Accedido 25 de agosto de 2015]. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01943994?term=psilocybine+AND+smoking+cessation&rank=1>
 48. Berlin I, Hunneyball IM, Greiling D, Jones SP, Fuder H, Stahl HD. A selective reversible monoamine oxidase B inhibitor in smoking cessation: effects on its own and in association with transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 223: 89 - 98.
 49. Kahn R, Gorgon L, Jones K, McSherry F, Glover ED, Anthenelli RM, et al. Selegiline transdermal system (STS) as an aid for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2012; 14: 377 - 82.
 50. McKee SA, Potenza MN, Kober H, Sofuoglu M, Arnsten AF, Picciotto MR, et al. A translational investigation targeting stress-reactivity and prefrontal cognitive control with guanfacine for smoking cessation. *J Psychopharmacol*. 2015; 29: 300 - 11.
 51. Guanfacine clinical trial for smoking cessation. *ClinicalTrials.Gov* NCT02051309. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051309?term=guanfacine+AND+smoking+cessation&rank=1>
 52. The Use of Nicotine Patches Together With E-cigarettes (With and Without Nicotine) for Smoking Cessation (ASCEND-II). *ClinicalTrials.Gov* NCT02521662. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://cli>

- clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02521662?term=electronic+cigarettes+AND+smoking+cessation&rank=1
53. Evaluating the Efficacy of E-Cigarette Use for Smoking Cessation (E3) Trial. ClinicalTrials.Gov NCT02417467. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417467?term=electronic+cigarettes+AND+smoking+cessation&rank=2>
 54. Spain-UK-Czech E-cigarette Study ((SUKCES)). ClinicalTrials.Gov NCT01842828. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842828?term=electronic+cigarettes+AND+smoking+cessation&rank=10>
 55. Electronic Cigarettes or Nicotine Inhaler for Smoking Cessation. ClinicalTrials.Gov NCT02004171. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004171?term=electronic+cigarettes+AND+smoking+cessation&rank=3>
 56. E-Cigarettes Versus NRT Gum for Smoking Cessation. ClinicalTrials.Gov NCT01925781. [Accedido 26 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925781?term=electronic+cigarettes+AND+smoking+cessation&rank=4>
 57. Trial to Evaluate the Efficacy of Simvastatin for Smoking Cessation (ADDICSTATINE). ClinicalTrials.Gov NCT02399709. [Accedido 27 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02399709?term=simvastatin+AND+smoking+cessation&rank=1>
 58. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2014; 76: 742 - 9.
 59. Pripfl J, Tomova L, Rieckensky I, Lamm C. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimul*. 2014; 7: 226 - 33.
 60. rTMS for Smoking Cessation. ClinicalTrials.Gov NCT02401672. [Accedido 27 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02401672?term=rTMS+AND+smoking+cessation&rank=2>
 61. A Mindfulness Based Application for Smoking Cessation (MBSC). ClinicalTrials.Gov NCT01982109. [Accedido 29 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982109?term=mindfulness+AND+smoking+cessation&rank=1>
 62. Pentel PR, LeSage MG. New directions in nicotine vaccine design and use. *Adv Pharmacol*. 2014; 69: 553-80.
 63. Mamoun M, Bergen AW, Shieh J, Wiggins A, Brody AL. Biomarkers of Response to Smoking Cessation Pharmacotherapies: Progress to Date. *CNS Drugs*. 2015; 29: 359 - 69.
 64. Jiménez-Ruiz CA, Pascual Lledó JF, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristóbal Fernández M, Perera López L. Searching for phenotypes in smoking cessation treatment. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 1530-9.
 65. King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 641-50.
 66. Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, et al. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 635 - 43.
 67. Lerman C, Jepsen C, Wileyto EP, Patterson F, Schnoll R, Mroziewicz M, et al. Genetic variation in nicotine metabolism predicts the efficacy of extended-duration transdermal nicotine therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87: 553 - 7.
 68. Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79: 600 - 8.
 69. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, Tyndale RF, Benowitz N, Lerman C. Nicotine metabolic rate predicts successful smoking cessation with transdermal nicotine: a validation study. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 92: 6 - 11.
 70. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 131 - 8.
 71. Allenby CE, Boylan KA, Lerman C, Falcone M. Precision Medicine for Tobacco Dependence: Development and Validation of the Nicotine Metabolite Ratio. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016 Feb 12. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11481-016-9656-y.
 72. Tang DW, Hello B, Mroziewicz M, Fellows LK, Tyndale RF, Dagher A. Genetic variation in CYP2A6 predicts neural reactivity to smoking cues as measured using fMRI. *Neuroimage*. 2012; 60: 2136-43
 73. Falcone M, Cao W, Bernardo L, Tyndale RF, Loughhead J, Lerman C. Brain Responses to Smoking Cues Differ Based on Nicotine Metabolism Rate. *Biol Psychiatry*. 2016; 80: 190-7