

Tratamiento del tabaquismo con nebulizador nasal de nicotina. Resultados de un estudio multicéntrico

C.A. Jiménez Ruiz, S. Flórez Martín, A. Ramos Pineda, J.J. Lorza, M.A. Hernández-Mezquita, S. Solano Reina y M. Barrueco Ferrero

Grupo de Trabajo Tratamiento del Tabaquismo. Área de Tabaquismo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR.

Hemos realizado un estudio multicéntrico abierto de seguimiento con el objetivo de mostrar la eficacia de un tratamiento de tabaquismo que combina el apoyo psicológico más la utilización de nebulizador nasal de nicotina. Se han estudiado un total de 57 sujetos (37 varones, 20 mujeres) con edad media de $40,3 \pm 15,7$, fumadores de $37,4 \pm 4,7$ cigarrillos/día y con puntuación media en el test de Fagerström de $8,9 \pm 1,1$. Fueron tratados con apoyo psicológico mínimo y nebulizador nasal de nicotina a una dosis recomendada de 1-2 mg/h, mientras el sujeto estuviera despierto, durante un período de 3 meses reduciendo la dosis progresivamente. Los sujetos fueron visitados en 6 ocasiones (primer día de consulta y a la primera, segunda y sexta semana después del día de abandono, y al tercero y sexto mes).

Al tercer mes de seguimiento 22 pacientes (39%) permanecían abstinentes, y al sexto mes no fumaban sólo 20 (35%), de los 57 que habían sido incluidos.

Aunque la mayoría de los sujetos (más del 90% en los primeros 15 días, y más del 50% a los 3 meses) utilizaron el tratamiento, sólo un escaso porcentaje de ellos (3%) lo hacían a las dosis adecuadas en los primeros 15 días, y el 31% a los 3 meses de seguimiento. La puntuación media de la valoración del síndrome de abstinencia se triplicó con respecto a la basal en las primeras 6 semanas de seguimiento. Más de las tres cuartas partes de los sujetos sufrieron efectos adversos producidos por el nebulizador, siendo los más frecuentes la irritación nasal, la rinorrea y el lagrimeo; 5 pacientes (8,7% del total) abandonaron el estudio por intolerancia a la medicación.

En conclusión, nuestro estudio señala un 35% de éxitos en la abstinencia a los 6 meses de seguimiento, una infratilización de la medicación prescrita, un incremento de la intensidad del síndrome de abstinencia y una alta prevalencia de reacciones adversas en los primeros días de tratamiento.

Palabras clave: Tabaquismo. Nicotina. Tratamiento.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 535-538)

Introducción

La terapia sustitutiva con nicotina combinada con apoyo psicológico mínimo es una forma de tratamiento

Nasal nicotine spray treatment for smokers. Results from a multicenter study

We have carried out an open multicenter follow-up study of the efficacy of a smoking cessation therapy that combined psychological support with use of a nicotine nasal spray. Fifty-seven subjects (37 men, 20 women) with a mean age of 40.3 ± 15.7 yr and smoking 37.4 ± 4.7 cigarettes per day were enrolled. The mean Fagerström test score was 8.9 ± 1.1 . Patients received minimal psychological support and were prescribed a nicotine nasal spray at the recommended dose of 1 to mg/h for use while awake for a period of three months, with gradual reduction of dose. Subjects were seen on six occasions (on the first day of consultation; 1, 2 and 6 weeks after quitting; 3 and 6 months after quitting).

After three months of follow-up, 22 patients (39%) were abstinent; six months after first trying to quit, only 20 of the 57 enrolled had succeeded (35%).

Although most subjects (over 90% in the first 15 days, and over 50% at three months) used the treatment, only a small percentage (3%) followed the appropriate doses in the first 15 days and 31% reported doing so at the three-month check-up. The mean score reflecting withdrawal syndrome tripled over baseline level during the first six weeks of follow-up. Over three quarters of the subjects suffered side effects caused by the spray, the most common being nasal irritation, rhinorrhea and tearing. Five patients (87%) left the study because of intolerance to medication.

In conclusion, our study found a rate of success of 35% after six months of follow-up. Use of the prescribed medication was inadequate; withdrawal syndrome was more intense and the prevalence of side effects increased during the early treatment period.

Key words: Smoking cessation. Nicotine. Treatment.

del tabaquismo que ha resultado eficaz en estudios aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo^{1,2}. Existen dos tipos de sistemas de liberación de nicotina, unos lentos, con los que se alcanzan concentraciones plasmáticas con efecto terapéutico al cabo de las 6-8 h de ser utilizados, y otros rápidos, con los que esas concentraciones son alcanzadas en los primeros 30 min después de su utilización³. Prototipo de los primeros es el parche y de los segundos el chicle y el nebulizador

Correspondencia: Dr. C.A. Jiménez.

Unidad de Tabaquismo. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. Correo electrónico: Cjimenez@hup.es

Recibido: 13-4-99; aceptado para su publicación: 22-6-99.

nasal. Pero, sin duda, es este último el sistema con el que más rápidamente se alcanzan valores terapéuticos de nicotina en plasma sanguíneo⁴.

La eficacia del nebulizador nasal de nicotina utilizado durante un año a dosis progresivamente decrecientes ha sido probada tanto a corto como a largo plazo. Diversos estudios han señalado un índice de abstinencia al tercer mes de seguimiento que oscilaba entre el 46 y el 39% en el grupo activo y el 17-19% en el placebo ($p < 0,001$). A los 6 meses estas cifras fueron 35-29% frente a 18-12% ($p < 0,001$). Los resultados a un año fueron 27-24% frente a 9-7% ($p < 0,001$)⁵⁻⁷. Más recientemente, se ha publicado un estudio que arroja un índice de abstinencia a los 3 años y medio de seguimiento del 15% para nebulizador activo frente al 6% para el placebo⁸. En otro estudio, en el que además se utilizaron parches de nicotina durante 5 meses, se realizó un seguimiento de 6 años y al cabo de este tiempo las cifras fueron de 16 frente a 9%⁹.

Los estudios realizados con nebulizador sugieren que ésta es la forma idónea para tratar a los fumadores con alto grado de dependencia física por la nicotina y con altos valores de cotinina sanguínea⁷. Sin duda, el mayor inconveniente de este tipo de terapia es la elevada frecuencia con que se producen efectos adversos locales durante los primeros días de tratamiento que facilitan que muchos fumadores lo abandonen precipitadamente antes de sentir los beneficios que de él pueden obtener⁵⁻⁷.

El nebulizador nasal de nicotina ha sido introducido recientemente en nuestro país. El grupo de trabajo de tratamiento del Área de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha realizado un estudio multicéntrico abierto de seguimiento en el que un grupo de fumadores con alta dependencia física por la nicotina han sido tratados con nebulizador nasal durante 3 meses. Los objetivos primordiales de este estudio han sido valorar la eficacia del nebulizador nasal como forma de tratamiento del tabaquismo, así como los efectos adversos que se asocian a su utilización. Presentamos en este artículo los resultados y conclusiones de este estudio, el primero de estas características que se realiza en nuestro país.

Metodología

Sujetos estudiados

El estudio ha sido realizado en cuatro centros hospitalarios del estado español y los sujetos fueron incluidos mediante anuncios locales. Un total de 57 individuos fueron admitidos. De ellos, 37 eran varones y 20 mujeres. Su edad media fue $40,3 \pm 15,7$ años. Todos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión que están reseñados en la tabla I.

Tratamiento

Todos los sujetos recibieron tratamiento combinado consistente en apoyo psicológico y nebulizador nasal de nicotina. El apoyo psicológico fue similar para todos los casos y se realizó por cuatro médicos neumólogos, uno por cada centro hospitalario, con experiencia en tratamiento del tabaquismo. Consis-

TABLA I
Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Fumar 30 cigarrillos al día desde hace 3 o más años
Tener entre 18 y 70 años de edad
Estar en buen estado de salud
Estar en fase de preparación
Tener 7 o más puntos en el test de Fagerström
Criterios de exclusión
Sufrir enfermedad cardiovascular
Hipertensión
Alergia severa
Otras drogodependencias
Enfermedad psiquiátrica
Embarazo. Lactancia
Enfermedad aguda o crónica de las fosas nasales

tió en dar consejos de tipo conductual a cada fumador y proporcionarle una guía práctica y el decálogo para dejar de fumar realizados por el Área de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁰. Se utilizó nebulizador nasal de nicotina facilitado por Pharmacia-Upjohn, Consuer Health Care, Barcelona, España. El nebulizador consiste en una botella de pequeño tamaño equipada con un mecanismo de multidosificación apto para adaptarse a las fosas nasales. Dicha botella contiene una solución acuosa isotónica a pH neutro de nicotina en una concentración de 10 mg por cada ml de solución. Una dosis de medicación consiste en la administración de una instilación de nebulizador en cada fosa nasal. Cada "puff" libera 50 µl de solución que contienen 0,5 mg de nicotina. Luego cada dosis proporcionará 1 mg de nicotina⁴. Los sujetos fueron animados a elegir un día para dejar de fumar (día D) y a partir de ese momento utilizar nebulizador tantas veces como ellos necesitasen, sin sobrepasar una dosis total de 5 mg a la hora o 40 mg al día. La dosis recomendada fue de 1-2 mg cada hora, mientras que el sujeto estuviera despierto. El nebulizador debía usarse a lo largo de 3 meses reduciendo progresivamente la dosis en aproximadamente 12 semanas a razón de un 25% menos cada mes. No estaba permitido el uso del nebulizador más allá de 16 semanas.

Vista basal

Tenía lugar el día de la primera consulta y en ella se realizaban las siguientes exploraciones: historia clínica de tabaquismo, test de Fagerström¹¹, valoración del síndrome de abstinencia (un total de 8 síntomas eran controlados: deseo de fumar, irritabilidad, inquietud, dificultad de concentración, ansiedad, disforia, insomnio y aumento del apetito, en una escala de 0 a 4, donde 0 correspondía a la ausencia del síntoma y 4 a la presencia severa del mismo) y se determinaron las concentraciones de monóxido de carbono (CO) en aire espirado¹².

Seguimiento

Los sujetos fueron seguidos durante un período de 6 meses. En este tiempo acudieron a consulta en cinco ocasiones (primera, segunda y sexta semanas después del día D y tercer y sexto mes después del día D). En estas visitas de seguimiento cuya duración era de aproximadamente 3-5 min se investigaba el estado de tabaquismo, se valoraba el síndrome de abstinencia y los efectos adversos. Se investigaba, además, la utilización del nebulizador, se realizaba coximetría y se prestaba mínimo apoyo psicológico¹³.

TABLA II
Características demográficas y de tabaquismo

N	Sexo (V/M)	Edad	NCD	TF	CO	IA
57	37 (65) 20 (35)	40,3 ± 15,7	37,4 ± 4,7	8,9 ± 1,1	27,4 ± 5,6	3,4 ± 1,2

Las cifras expresan media ± DE. Entre paréntesis figura el tanto por ciento. N: número; V: varón; M: mujer. NCD: número de cigarrillos diarios; TF: puntuación en el test de Fagerström; CO: niveles de monóxido de carbono en aire espirado en ppm; IA: número de intentos previos de abandono.

Crterios de éxito

Se consideró éxito en la abstinencia a todo sujeto que declaró no fumar ni un solo cigarrillo a partir de la segunda visita de seguimiento (14 días después del día D), siempre y cuando esta declaración verbal de abstinencia se confirmara con valores de CO en aire espirado inferiores a 10 ppm^{12,13}. Los sujetos que no acudieron a las visitas de seguimiento fueron considerados como fracasos.

Resultados

Características demográficas y de tabaquismo

La tabla II recoge las características del grupo de fumadores estudiado. Destaca que son fumadores con alta dependencia física por la nicotina y que han intentado dejar de fumar en varias ocasiones.

Índice de abstinencia

A las 6 semanas de seguimiento, 36 sujetos permanecían abstinentes (63%). Esta cifra se redujo a 22 (39%)

TABLA III
Índice de abstinencia

2.ª semana	6.ª semana	3.º mes	6.º mes
46 (81)	36 (63)	22 (39)	20 (35)

Se representa el número de sujetos abstinentes en las distintas visitas de seguimiento. Entre paréntesis figura el tanto por ciento con respecto al total de sujetos incluidos en el estudio (57) fumadores.

TABLA IV
Valoración del síndrome de abstinencia

Basal	1.ª semana	2.ª semana	6.ª semana	3.º mes	6.º mes
6,5 (1,4)	18,9 (4,3)	19,3 (4,2)	15,9 (5,4)	7,7 (2,1)	4,9 (1,8)

Valores en media (DE).

TABLA V
Efectos adversos

1.ª semana	6.ª semana	3.º mes
I → 53 (93)	I → 11 (35)	I → 1 (8)
II → 52 (91)	II → 10 (32)	
III → 45 (79)	III → 5 (16)	
IV → 81 (14)	VI → 2 (6)	
V → 6 (10)		
VI → 4 (7)		
VII → 2 (3)		
VIII → 3 (5)		

Las cifras representan el número de sujetos que sufrieron cada uno de los efectos adversos controlados. Entre paréntesis figura el tanto por ciento con respecto al número de sujetos que utilizaban el tratamiento en cada una de las visitas reseñadas. I: irritación nasal; II: rinorrea; III: lagrimeo; IV: tos; V: irritación orofaríngea; VI: cefalea; VII: mareo; VIII: palpitaciones.

a los 3 meses, y a 20 (35%) a los 6 meses de seguimiento (tabla III). Es de destacar que en los cuatro centros hospitalarios que se realizó el estudio, se obtuvieron índices de abstinencia por separado en torno al 30-40%.

Valoración del síndrome de abstinencia

En la tabla IV se representa la puntuación media ± DE del síndrome de abstinencia obtenida en cada una de las visitas de seguimiento. Teniendo en cuenta que esta puntuación puede oscilar entre un mínimo de 0 y un máximo de 32, destaca que durante la primeras 6 semanas de tratamiento se triplica la puntuación basal.

Cumplimiento del tratamiento

En la segunda semana, de los 46 pacientes que permanecían abstinentes 42 (91%) utilizaban el nebulizador. En la sexta semana, de los 36 abstinentes lo utilizaban 31 (87%), y al tercer mes 12 (54,5%) de los 22 abstinentes lo seguían utilizando. Siete pacientes (4% del total) continuaron usando nebulizador más allá del tercer mes y suspendieron su utilización entre el quinto y sexto mes de seguimiento.

De los 42 sujetos que utilizaban nebulizador en la segunda semana, sólo 3 (7,1%) lo hacían a las dosis recomendadas. De los 36 de la sexta semana, sólo 10 (27,7%) lo hacían según la pauta de tratamiento prescrita. De los 22 sujetos del tercer mes, sólo 7 (31,5%) lo utilizaban de la forma prescrita. Estos 7 pacientes fueron los que continuaron usándolo hasta el quinto o sexto mes.

Efectos adversos

La tabla V indica cuáles fueron los efectos adversos más comunes en aquellos sujetos que utilizaron el tratamiento. Es de destacar la elevada frecuencia con que se detectaron estos efectos en las primeras semanas de tratamiento. De los 11 fumadores que recayeron en la primera semana de seguimiento, cinco de ellos lo hicieron por irritación nasal, rinorrea y lagrimeo intensos.

Discusión

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, el 35% de los fumadores que recibieron apoyo psicológico y tratamiento con nebulizador nasal de nicotina permanecieron abstinentes a los 6 meses de seguimiento. Ésta es una cifra que concuerda con las publicadas por otros autores⁵⁻⁷. No obstante, es de destacar que nosotros utilizamos nebulizador sólo durante 3 meses, y que 7 de los 20 fumadores que alcanzaron con éxito el tercer mes

de seguimiento continuaron utilizándolo hasta más allá del quinto mes. Aunque nuestros pacientes todavía no han sido seguidos durante un año es de esperar que algunos de ellos recaigan con el abandono definitivo del tratamiento^{8,9}.

Conviene destacar que los índices de éxitos en la abstinencia que se obtienen en pacientes de similares características a los que aquí se presentan, utilizando otras formas de TSN o sólo tratamiento psicológico, son sensiblemente inferiores al 35% obtenido en este estudio^{1,2}.

Un aspecto importante de este trabajo es que el grupo de sujetos estudiados estaba formado por fumadores de un elevado número de cigarrillos diarios, con alta dependencia física y que estaban en fase de preparación. El nebulizador nasal de nicotina parece ser la forma de tratamiento más adecuada para estos casos^{3,5-7,10}. Si bien es cierto que todavía no existe en una indicación claramente establecida a este respecto. Aunque un alto porcentaje de los fumadores que permanecían abstinentes utilizaban el tratamiento durante las primeras semanas, bien es cierto que la mayoría de ellos lo hacían a dosis inferiores de las recomendadas. Este hecho puede explicar que la puntuación media del síndrome de abstinencia se triplicara en este tiempo. Este aspecto de infrautilización del nebulizador nasal ya ha sido reseñado por otros autores destacando qué ocurre fundamentalmente en los primeros días de tratamiento y siendo debido a la alta frecuencia con que aparecen efectos adversos³⁻⁹. Es digno de reseñar que más de las 3/4 partes de nuestros pacientes sufrieron irritación nasal, rinorrea y lagrimeo de intensidad moderada-grave durante la primera semana de tratamiento, y que en cinco de ellos estas molestias fueron tan intensas que les obligaron a abandonarlo. Sin duda, es éste el aspecto más negativo de este tipo de terapia sustitutiva. No obstante, hay que destacar que la frecuencia de aparición de estos efectos adversos disminuye dramáticamente más allá de la primera semana de utilización de la terapia. Nosotros recomendamos que se utilice nebulizador nasal en aquellos fumadores en los que esté indicado pero, sobre todo, que estén altamente motivados para dejar de serlo y a quienes se les halla explicado detenidamente tanto la forma correcta de utilización como la necesidad de persistir en su uso a pesar de las molestias, sobre todo nasales y conjuntivales, que aparezcan en los primeros días^{3,10}.

En conclusión, hemos encontrado que el 35% de nuestros fumadores permanecían abstinentes a los 6 meses de seguimiento, que aunque muchos de ellos utilizaban el nebulizador, la dosis a la que lo hacían era casi

siempre inferior a la recomendada. Probablemente, esta infrautilización de la medicación explique la alta puntuación de la valoración del síndrome de abstinencia que hemos observado y, casi con seguridad, sea debida a la alta frecuencia de aparición de efectos adversos durante los primeros días de uso del nebulizador.

Agradecimiento

A Farmacia-Upjohn, España, por suministrar gratuitamente la medicación utilizada en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Law M, Tang L, Wald N. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people to stop smoking. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.993-2.041.
2. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis of efficacy of nicotine therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
3. Jiménez Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina. Aspectos prácticos. *Rev Clin Esp* 1998; 181-185.
4. Schneider MG, Lunell E, Olmstead RE, Fagerström KO. Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery: a review and comparison to other nicotine systems. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 65-80.
5. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MAH, Jarvis M, Hajek P, Belcher M et al. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-329.
6. Hjalmarsen A, Franzon M, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.567-2.572.
7. Blöndal T, Franzon M, Westin Å. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1.585-1.590.
8. Stapleton JA, Sutherland G, Russell MAH. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long-term follow-up of randomized trial of nicotine nasal spray. *BMJ* 1998; 316: 830-831.
9. Blöndal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustarsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318: 285-289.
10. Jiménez Ruiz CA, Solano S, González JM, Ruiz MJ, Flórez S, Ramos A et al. Normativa sobre el tratamiento del tabaquismo. Grupo de Trabajo del Área de Tabaquismo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. (En prensa). *Arch Bronconeumol* 1999.
11. Fagerström KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Nicotine Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-182.
12. Jarvis MJ, Russell MAH, Salojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ* 1980; 281: 484-485.
13. Jiménez Ruiz CA, González JM, Escudero C, García A, Roca J, Solano S et al. Manuales SEPAR: Tabaquismo. Madrid: Grupo Aula Médica, 1995; 15-23.