

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 1:
RESPIRATORIO

Tema 1.8.b:
TABAQUISMO

Dra. Mónica Zagolin



Generalidades

El tabaquismo es la primera causa prevenible de morbilidad y mortalidad en el mundo, considerado por la OMS de relevancia prioritaria y con caracteres de una “Epidemia” de los tiempos modernos debido a su incidencia progresiva a edades cada vez más precoces.

El tabaquismo es un hábito muy arraigado en nuestra sociedad y es un real problema de salud pública al constituirse en la principal causa de muerte prematura y de morbilidad susceptible de ser evitada con adecuadas estrategias de prevención primaria. Los costos involucrados son extremos si se considera que todas las consecuencias ocasionadas pueden ser evitadas. El tabaco es responsable del 20% de la mortalidad general y se encuentra directamente involucrado en numerosas entidades tales como cáncer pulmonar y laríngeo entre otros (esófago, riñón, vejiga, páncreas, cuello uterino), patología vascular periférica, coronaria y cerebral, es el principal factor etiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se asocia a morbilidad perinatal, menopausia precoz e infertilidad entre otras múltiples repercusiones. Al igual que cualquier adicción, el control del hábito tabáquico es extremadamente complejo y difícil debido principalmente al poder adictivo de la nicotina y los intensos síntomas sufridos en el período de abstinencia a causa del síndrome de privación. Por otro lado, los medios de comunicación dificultan aún más el control del hábito al incidir en los grupos más susceptibles, es decir, jóvenes y personas de escasos recursos.

En el control del hábito tabáquico es crucial la motivación de parte del paciente y del equipo médico tratante. Escasos minutos de la consulta médica pueden tener un real impacto en el abandono del hábito tabáquico. Nuevas alternativas farmacológicas tales como las terapias de reemplazo nicotínico, el Bupropión o la vareniclina permiten complementar la terapia psicológica conductual para lograr un resultado más efectivo.

Introducción

El Tabaquismo es un hábito atávico en nuestra sociedad y según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituye la principal causa evitable de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado por lo que se le ha asignado el carácter de epidemia de los tiempos modernos. Se ha estimado que un tercio de las muertes por cáncer se asocian al hábito de fumar (1-2).

El tabaco se ha visto involucrado en múltiples entidades patológicas, siendo responsable del 85-90% en los cánceres pulmonares y laríngeos (2-3-4), 50% cáncer de esófago, 30-40% en cáncer vesical y renal incidiendo también en el cáncer de cuello uterino y páncreas (4). El tabaco es el responsable del 85% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5) que, según las estimaciones de la OMS, será para el 2020 la tercera causa de muerte en los adultos. El tabaco es factor de riesgo para enfermedad vascular periférica, cerebral y cardíaca siendo responsable del 25% de las muertes por cardiopatía coronaria (6). También se le correlaciona con patología perinatal en los casos de fetos expuestos a humo de tabaco condicionando mayor riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y patología bronquial obstructiva en la infancia. Entre los mayores de 15 años, el tabaco sería responsable del 15-20% del total de las causas de mortalidad general. De estos fallecimientos, el 32% se debe a enfisema y otras enfermedades respiratorias, el 30% a cánceres pulmonares y otros tumores y el 36% a enfermedades cardiovasculares. Se proyecta que para el año 2030, 1 de cada 6 personas morirá a causa del tabaco (7).

El efecto adictivo del tabaco se genera muy precozmente en nuestra población. En un estudio en Reino Unido, se señala que más del 90% de los adolescentes que fuman hasta 5 cigarrillos diarios permanecen como fumadores habituales por el resto de sus vidas y que los que se inician

en la adolescencia tienen 16 veces más probabilidades de constituirse como fumadores habituales en la edad adulta (7-8). Otros estudios advierten que el tabaco y el alcohol consumidos a temprana edad son la antesala para el uso de drogas ilegales, mayor riesgo de accidentes, embarazo precoz, deserción escolar, delincuencia, prostitución y reducción de las expectativas de vida. (9).

En los últimos años se ha evidenciado un importante aumento en el consumo de cigarrillos en la población femenina y mientras en países del mundo desarrollado la tendencia es a una disminución del consumo debido a estrictas medidas de control sanitario, presupuestario y respeto por los ambientes públicos, en los países del tercer mundo las medidas de prevención favorecen el consumo desde etapas muy precoces.

En Chile en el año 2004 se documenta que el 42.5% de la población fuma (45% hombres y 40% mujeres), cifras superiores a las reportadas previamente por el CONACE (Consejo Nacional de Estupefacientes) (10). A su vez, en la población escolar en la región metropolitana entre 8° y 4° medio, se registran cifras alarmantes de 48.4%.

El efecto generado por la inhalación de un cigarrillo es rápido, estimándose que en 10-20 segundos alcanzaría áreas de cerebro vinculadas al placer y recompensa. Lo anterior asociado a los intensos síntomas relacionados con el síndrome de privación dificultan enormemente su control (11-12). La dependencia a la nicotina, manifestada en el 87% de los fumadores, es definida en el Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales en su 4° edición (DSM IV) como un desorden psiquiátrico (13,14). Los procesos farmacológicos y conductuales que determinan la adicción son similares a los producidos por la heroína y la cocaína, siguiendo formas de consumo regulares, estereotipadas y compulsivas. Presentan al igual que éstas un efecto psicoactivo que afecta al sistema nervioso central, con un efecto antidepresivo y antinociceptivo (1-15). Se sabe que la nicotina activa vías en el sistema nervioso central que liberan norepinefrina, dopamina, serotonina y vasopresina entre otras (14,16), aumentando los niveles de dopamina en áreas relacionadas con el reforzamiento de los efectos de amfetamina, cocaína, opioides (núcleos accumbens) (17). El tabaco genera tolerancia, que induce un mayor consumo (1-14) y produce síndrome de abstinencia en el 50% de los que intentan abandonarlo, mediado por un aumento de la concentración noradrenérgica en neuronas del locus ceruleus (18). Este síndrome es más intenso en los primeros 3 días de suspensión tabáquica y se prolonga por las siguientes 3-4 semanas, caracterizado por aumento de la ansiedad por fumar, insomnio, irritabilidad, frustración, dificultad de concentración, disforia o humor depresivo, jaqueca, mareos, temblores, desórdenes gastrointestinales y disminución del metabolismo basal que explicaría entre otros factores, el aumento de peso que desarrollarán hasta un 50% de las personas (1-14). El apetito exagerado por el tabaco es el síntoma que perdura por meses dificultando cualquier técnica de las actualmente disponibles para el abandono del hábito (19).

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

El beneficio del abandono del hábito tabáquico es claro e indiscutible. Se ha estimado que los que suspenden el hábito y son menores de 50 años reducen a la mitad el riesgo de morir en los próximos 15 años respecto a los que persisten fumando (20). Entre los beneficios bien documentados del abandono del hábito tabáquico se encuentran la reducción de la progresión de la enfermedad ateromatosa y disfunción endotelial con la consecuente disminución de los eventos cardíacos y cerebrales isquémicos relacionados a la progresión de la enfermedad vascular periférica (6). También se asocia a una reducción del acelerado declinar de los flujos espiratorios forzados evidenciados en estudios espirométricos (21) y a la disminución del riesgo de desarrollo de patología péptica (22). Se ha documentado que los que abandonan por más de 10 años reducen en 80-90% el riesgo de cáncer pulmonar comparado con los que siguen fumando aunque

siempre el riesgo del fumador superará al que nunca ha fumado. De la misma manera, los cardiopatas coronarios que abandonan por un año, disminuyen en un 50% la probabilidad de morir por un evento coronario en los próximos años. Los beneficios del abandono trascienden a los ámbitos socio-económicos, laborales, familiares, de estilo y calidad de vida y salud mental (22). El mayor estudio prospectivo reportado en relación al impacto del hábito tabáquico es el estudio británico publicado en el 2004 que concentra el comportamiento a lo largo de 50 años de médicos fumadores. De este estudio se concluye que las expectativas de vida se han prolongado para la población general pero no para la fumadora que verá limitada su sobrevida en promedio 10 años menos que la población no fumadora. Por otro lado, el beneficio de dejar de fumar es indiscutible en términos de ganancia en años de sobrevida siendo objetiva la ganancia al dejar a los 60, 50, 40, 30 años de 3, 6, 9 y 10 años en sobrevida respectivamente (23).

Cerca del 90% de los fumadores intenta abandonar cada año sin ayuda y sólo 3-6 % mantienen la abstinencia al año debido a la elevada frecuencia de recaídas (24). Las principales causas de fracaso son la dependencia física y mental y la ganancia de peso involucrada que en promedio es de 3-5 kg (25,26). La práctica de ejercicio físico, cambios en hábitos dietéticos, sustitución de azúcares, grasas y alcohol por proteínas y vegetales han demostrado ser efectivas para combatir la ganancia de peso y mantener la abstinencia (27).

Diversas son las alternativas terapéuticas disponibles, de efectividad variable aunque ella debe ser analizada en el contexto de las dificultades inherentes al tratamiento de toda adicción y el real impacto del punto de vista de la salud pública que se logra incluso con bajas tasas de abandono.

El consejo médico administrado en pocos minutos en la consulta tiene una eficacia de hasta 5-10% a un año de seguimiento (28). Dentro de las alternativas terapéuticas más eficaces y recomendadas se encuentran las terapias conductuales que apuntan a combatir ansiedad y la búsqueda de compensación, el soporte social, terapias ansiolíticas y las terapias médicas especializadas antidepresivas y de reemplazo nicotínico en sus diversas formas (17-24). Existen reportes aislados de terapias exitosas mediante el uso de acupuntura, reprogramación neurolingüística, hipnosis entre otras sin embargo carecen de las evidencias que sustenten su uso rutinario.

Intervención Especializada

Para el grupo de fumadores de intensidad y nivel de dependencia significativa (Test de Fagüerstrom >6) o con factores de riesgo asociados, susceptibles de una terapia específica, se recomienda un apoyo psicológico intenso, la elección del “día D” o día de abandono drástico del tabaco como estrategia preferida (superior al abandono gradual) asociado a alguna terapia farmacológica ya sea de sustitución nicotínica (parches, chicles) o psicoactiva tipo Bupropión.

La terapia de sustitución nicotínica se basa en la administración por diversos medios de nicotina en dosis menores a las alcanzadas por un fumador habitual para no generar dependencia pero en cantidad suficiente para evitar los padecimientos desagradables del síndrome de abstinencia (29).

Las terapias de reemplazo nicotínico en sus distintas modalidades (Nicotette®, Nicotinell®) han reportado ser exitosas entre el 15-25 % y raramente superan el 30%, ya sea en modalidad de spray nasal, inhalador bucal, chicle o parche (30, 31,32). Si el beneficio a corto plazo es marginal, a largo plazo es desalentador como se reporta en una serie de seguimiento a 3 años de pacientes que usaron parche o placebo (n=305) objetivándose una mantención de la abstinencia de 13.8% en el grupo tratado (33). La presencia de patología coronaria inestable, arritmias, embarazo y lactancia, úlcera péptica activa, enfermedades mentales son contraindicaciones comunes a todas ellas. Cabe destacar que existe suficiente evidencia en la literatura respecto a la seguridad de la terapia de reemplazo nicotínico en pacientes cardiopatas estables (34). En la práctica, lo más usados son los parches, cuya prescripción varía según el nivel de adicción usando tamaños y

cargas nicotínicas diferentes según el nivel de adicción, por un tiempo aproximado de 8-12 semanas. Entre los efectos adversos se reporta la dermatitis de contacto con frecuencias variables: 18.5%, leve; 4%, severa pero reversible (35), la irritación nasal con spray y las molestias dentarias y disfunciones temporomandibulares con chicles.

Respecto a la terapia con psicofarmacos, ésta se basa en los efectos psicoactivos de la nicotina que puede actuar como antidepresivo al producir una liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina (36). Se ha reportado que entre un 25-35% de los fumadores que están intentando dejar de fumar sufren un cuadro depresivo entre la segunda y octava semana de abstinencia (36).

Por otro lado se ha demostrado que los fumadores sufren depresión con mayor frecuencia que los no fumadores. El Bupropión (Wellbutrin ®), es un antidepresivo ampliamente conocido y disponible desde 1989, aprobada por la FDA para su uso en terapia antitabáquica. Es una de las dos terapias orales aprobadas por dicha institución para estos propósitos y se encuentra ampliamente disponible en Chile. Se desconoce el mecanismo íntimo por el cual el bupropion disminuye el apetito por fumar pero se postula que actuaría al inhibir la captación neuronal de dopamina produciendo un incremento de esta sustancia en la sinapsis neuronal del núcleo accumbens contribuyendo a disminuir el apetito y la urgencia por fumar y paralelamente reduciría la frecuencia de disparo de las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus que pudiera relacionarse con un mayor control del síndrome de abstinencia a la nicotina (37).

En una serie de 615 fumadores randomizados a terapia con Bupropion o placebo por 7 semanas, a diferentes dosis se evidenció un abandono de 19%, 38.6 y 44.2% en los grupos placebo, 150 mg y 300 mg de Bupropion con resultados de abandono al año de 12.4, 22.9 y 23.1% respectivamente. En dicho reporte quedó demostrada la superioridad significativa de la dosis de 150 o 300 mg sobre placebo (38). Otra serie, mediante un estudio randomizado y doble ciego, en 893 personas, evalúa la efectividad de Bupropión sólo y asociado a parche de Nicotina contra placebo, documentando a un año plazo, cifras de abstinencia con Bupropión más parche, Bupropión solo, parche solo y placebo de: 35.5%, 30.3%, 16.4% y 15.6 % respectivamente (35).

Cabe destacar que la diferencia no es significativa para la asociación de Bupropión más parche respecto a bupropión y los efectos adversos aditivos superan el potencial beneficio de la asociación. Los efectos adversos reportados con el uso de bupropión son principalmente el insomnio (34-42%), la cefalea (26-31%) y convulsiones en 0.1% (35,38). Se recomienda el uso de bupropión en >18 años, iniciando los 3 primeros días dosis de 150 mg al día para continuar por el resto de la terapia con dosis de 300 mg (2 comprimidos) al día separados al menos por 8 horas entre ambas dosis. El día "D", elegido de común acuerdo entre médico y paciente, debe ubicarse entre el día 8 y 14 del inicio de la terapia que se prolongará por 8-12 semanas con posibilidades de prolongarse por un período superior. No se recomienda su uso en pacientes con historia de convulsiones o condicionantes de ellas, alcoholismo u otras adicciones, bulimia o anorexia nervosa y uso de drogas concomitantes que disminuyan el umbral convulsivo como teofilinas, corticoides sistémicos, antidepresivos, antipsicóticos).

La segunda alternativa terapéutica disponible para el abandono del hábito tabáquico, aprobada por la FDA es vareniclina, un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, con lo que se ha evidenciado un éxito al año (abstinencia total) del orden de 20-40%. Este medicamento se encuentra disponible en Chile desde el año 2007, es de fácil administración, 1 mg cada 12 horas previo inicio gradual que se recomienda sea entre 7-10 días antes del día "D". Este medicamento presenta un adecuado perfil de seguridad y el único efecto adverso más frecuente reportado es la sensación nauseosa, que es tolerable y transitoria. Este medicamento en los estudios prospectivos, randomizados, controlados contra placebo o en comparación con sustitutos de nicotina y Bupropión, presenta los más altos índices de efectividad (39-40-41).

Evaluación del Paciente Tabáquico

Es fundamental incorporar en forma creciente en la labor médica de cada día la metódica de preguntar a todo paciente acerca del hábito tabáquico, felicitar al abstinentes, y en el fumador, seguir las etapas básicas del consejo médico: aconsejar con lenguaje claro y firme, de manera personalizada, instruir con información de calidad, apoyar y orientar con folletos y consejos prácticos, motivar al adicto para programar el momento más indicado para el día de inicio del abandono (día "D") y efectuar un seguimiento adecuado, siempre en un clima acogedor y no inquisidor. En una primera visita se pretende una evaluación global del paciente mirado desde una perspectiva global que involucre la esfera familiar, social, laboral y médica (comorbilidad). En relación al hábito tabáquico, es prudente obtener información respecto a la edad de inicio del hábito, nivel de consumo y adicción, drogas asociadas, momentos asociados o desencadenantes más frecuentes, intentos previos de abandono, técnicas utilizadas, tiempos de abstinencia lograda, motivaciones para el abandono y causas posibles de los anteriores fracasos. El nivel de dependencia a la nicotina puede evaluarse con el test de tolerancia de Fagerström, que evalúa según score de 0-18 puntos siendo mayor a 6 indicativo de alto nivel de dependencia (42).

El éxito de la terapia dependerá de manera significativa de la motivación del paciente y del equipo multidisciplinario a cargo de la terapia que incorpora aparte del tratante, sea cual sea su especialidad, el apoyo de un psiquiatra, psicólogo, enfermera coordinadora, kinesiólogos entre otros.

Monitoreo de la Abstinencia

Dos son las técnicas más usadas para el seguimiento de los pacientes en tratamiento y abstinencia son: la medición de cotinina en orina o saliva (metabolito de la nicotina) y la medición del monóxido de Carbono (CO) espirado, considerándose un nivel de CO espirado de 10 ppm (partes por millón) o menos como un nivel adecuado de abstinencia.

Referencias:

1. US Department of Health and Human Services, Surgeon General. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. Rockville, Md: Public Health Service, Centers for Disease Control, 1988. US Dept Health and Human Services publication (CDC) 88-8406
2. Peto R, López AD, Boreham J et al. Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet 1992; 339:1268-1278.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996; 34-36.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures.1995. American Cancer Society. Atlanta 1995.p1.
5. Tager, IB, Speizer, FE. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: A study of male-female differences. Am Rev Respir Dis 1976;113(5):619-25.
6. Kawachi, I, Colditz, GA, Stampfer, MJ, et al. Smoking cessation and the decreased risk of stroke in women. JAMA 1993;269(2):232-6.
7. Evaluación de las actividades de lucha contra el tabaco. Experiencias y principios orientadores. Chollatt.Traquet. OMS, Ginebra. 1998.
8. Sutherland I, Willner P. Patterns of alcohol, cigarette and illicit drug use in English adolescents. Addiction 1998;93:119-208.

9. Lorion R. Conferencia Prevención del abuso de drogas. Escuela de Psicología de la Universidad Católica de Chile. Julio 1998.
10. Encuesta Nacional de Consumo de Tabaco, Alcohol y Drogas. MINEDUC, MINSAL, CONACE 1995 y 1997
11. Centers for Disease Control. Cigarette smoking among adults: United States, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:588-590.
12. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. Am J Psychiatry 1993;150:546-553.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
14. Henningfield J, Cohen C, Pickworth W. Psychopharmacology of nicotine. In: Orleans CT, Slade J, eds. Nicotine Addiction: Principles and Management. New York, NY: Oxford University Press;1993:24-45.
15. Glass RM. Blue mood, blackened lungs: depression and smoking. JAMA 1990;264:1583-4.
16. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1988.
17. Clarke PB. Nicotine dependence-mechanisms and therapeutic strategies. Biochem Soc Symp 1993;59:83-85.
18. Hughes J, Higgins S, Hatsukami D. Effects of abstinence from tobacco: a critical review. In: Kozlowski L, Annis H, Cappell H, et al., eds. Recent Advances in Alcohol and Drug Problems, vol 10. New York, NY: Plenum; 1990:317-398.
19. Hughes J, Hatsukami D. The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. International Journal of Smoking Cessation 1992;1:21-26.
20. McGinnis J, Foege W. Actual causes of death in the United States. JAMA 1993;270:2207-2212.
21. Anthonisen, NR, Connett, JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. JAMA 1994;272(19):1497-505.
22. Department of Health and Human Services. Health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General, Washington DC. DHHS Publication N° (CDC) 1990;90:8416
23. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observation on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.
24. Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline No. 18: Rockville, Md: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service;1996. US Dept Health and Human Services.
25. Williamson DF, Madans J, Anda RF et al. Smoking Cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991;324:739-45.
26. Kuck LA. Weight Management: a special problem for smoking cessation among women. Sem Res Cr C Med 1995;16:104-110.
27. Fagerström KO. Reducing the weight gain after stopping smoking. Addict Behav 1987;12:91-93.
28. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Carrión Valero F et al. Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo. Resultados de un estudio multicéntrico. Arch Bronconeumol 1998;34:433-436.
29. Jiménez Ruiz CA, Solano S. Tratamiento del tabaquismo. Terapia sustitutiva con nicotina. Rev Clin Esp 1994;194:487-491.
30. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, et al. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. JAMA 1994;271:1940-47.
31. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, et al. Randomized controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. Lancet 1992;340:324-9.
32. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation. A placebo controlled clinical trial. Prevent Med 1995;24:41-47.
33. Richmond RL, Kehow, L, de Almeida Nieto, AC. Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. Heart 1997;78(6):617-8.

34. Joseph, AM, Norman SM, Ferry, LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335(24):1792-8.
35. Douglas EJ, Scott JL, Mitchell AN et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
36. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
37. Asher JA, Cole JO, Feighner JP et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
38. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED et al. A comparison of sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
39. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1):47-55.
40. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1):64-71.
41. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340(9):685-91.
42. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence; a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989;12:159-82