

# Actualización de conceptos en la práctica antitabáquica

El conocimiento del tratamiento para dejar de fumar involucra de modo especial a los Médicos de Atención Primaria, ya que el 70 % de los fumadores visitan a su médico cada año. Es importante no perder esto de vista y capitalizar la intervención a favor del cese de tabaco en este grupo de pacientes. Los fumadores reconocen en el consejo médico una importante motivación para dejar de fumar y algunos no desean ingresar a un programa especial; es por ello que el aprendizaje de ciertas habilidades por parte del médico es una herramienta primordial en el trabajo con el paciente fumador. Existen numerosas opciones farmacológicas en el tratamiento para dejar de fumar que modifican nuestra práctica actual.

Los puntos clave a tener en cuenta son:

- \* los fumadores con fallos anteriores
- \* conocer todas las opciones de Nicotina de Reemplazo (NR): parches, chicles, spray nasal, e inhalada; y otras como bupropión o clonidina.
- \* el uso de material de autoayuda
- \* el rastreo de comorbilidades de patologías psiquiátricas y alcoholismo.

Desde 1996 han surgido guías para el tratamiento del tabaquismo de importantes asociaciones norteamericanas basadas en trabajos aleatorizados y meta-análisis. Las principales pertenecen a la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) y a la American Psychiatric Association (APA) (ver bibliografía sugerida).

## Sus recomendaciones más importantes son:

- \* Usar sistemas de identificación, tratamiento y seguimiento de fumadores, tanto para motivar como para efectivizar el cese.
- \* Ofrecer el uso de NR en forma generalizada salvo en circunstancias especiales.
- \* Utilizar un sistema de consultas múltiples de asesoramiento y soporte de al menos 20 minutos de duración cada vez, a lo largo de varias semanas.
- \* Apoyar los programas antitabáquicos a través de la formación y entrenamiento de personal especializado; de cambios en la política de salud y de la inclusión en las coberturas de los tratamientos.

En los años posteriores aparecieron varias alternativas y conocimientos que amplían lo indicado en esas guías: la liberación de varios productos a la venta libre en EE.UU., el empleo de spray nasal y nicotina inhalatoria bucal y otra alternativa no nicotínica: el bupropion. Todas estas formas tienen efectividad claramente superior al placebo aunque no todas han sido comparadas entre sí.

## Estrategias para el Médico de Atención Primaria en la práctica antitabáquica propuestas por la guía AHCPR:

### PUNTO 1: IDENTIFICACION SISTEMÁTICA DE TODOS LOS FUMADORES EN CADA VISITA

Se sugiere incluir su estado de fumados actual o anterior dentro de los signos vitales. O bien con el uso de adhesivos que identifiquen la Historia Clínica del paciente.

### PUNTO 2: INDICACION CLARA Y FUERTE DE DEJAR DE FUMAR A TODOS LOS FUMADORES

No dar por sobreentendido la indicación médica de la necesidad de dejar de fumar.

*Ser claros:* "es tarde dejar de fumar cuando llega la enfermedad", "pienso que es muy importante para su salud dejar de fumar y yo puedo ayudarlo".

*Con fuerza:* "Como su médico, le tengo que decir que dejar de fumar es lo más importante que usted puede hacer por su salud".

*En forma personalizada:* dejar en claro como se vinculan sus patologías actuales con el tabaco, pronósticos y riesgo si sigue fumando, beneficios por dejar de fumar, cambio social con respecto al hábito de fumar, ahorro monetario, como afecta la salud y ejemplo para sus hijos. Todo el equipo de salud debe reforzar esta indicación.

### PUNTO 3: IDENTIFICAR AQUELLOS FUMADORES QUE ESTA DISPUESTOS A HACER EL INTENTO DE DEJAR

Si el paciente ya está decidido iniciar asistencia (PUNTO 4).

Si el paciente desea ir a una consulta especializada derivarlo y estar al tanto de su evolución.

Si el paciente considera que no está dispuesto en este momento realizar motivación.

### PUNTO 4: ASISTIR Y AYUDAR AL PACIENTE A DEJAR DE FUMAR

1. Concretar una fecha de cese, idealmente dentro de los 15 días subsiguientes, a elección del paciente. Tener en cuenta que puede facilitar el que sea en el fin de semana.
2. Preparar el contexto: que comunique su decisión a familiares, amigos y compañeros de trabajo.
3. Modificar el entorno: aconsejar deshacerse de los cigarrillos la noche anterior a la fecha de cese, retirar ceniceros, ventilar los ambientes, evitar situaciones o compañías que lo lleven a fumar. Evitar el café y el alcohol.
4. Repasar los intentos anteriores: ¿qué lo hizo recaer?
5. Explicar los signos de la abstinencia: cefaleas, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, disminución en la concentración, alteraciones en el apetito, temblores, sudores.
6. Ofrecer a usar nicotina de reemplazo (NR) o bupropion.
7. Dejar en claro: la abstinencia de cigarrillo debe ser absoluta (no se debe auto-permitir ni una pitada)
8. Referir que el uso de alcohol esta asociado fuertemente a recaídas.
9. La presencia de otros fumadores en la casa se asocia a menor tasa de éxito: censar si es posible que dejen simultáneamente varios miembros de la familia o como se comportarán los demás fumadores para ayudarlo a tener éxito.
10. Uso de material impreso (por ejemplo: de alguna asociación).

### PUNTO 5: TENER UN ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

\* Concertar una cita para control de su éxito en la primer semana siguiente a la fecha de cese. El segundo contacto se aconseja dentro del mes. Hay pacientes que pueden requerir mayor frecuencia.

\* Felicitar al paciente por su logro. Si tuvo recaídas, revisar las circunstancias que las facilitaron. Tener actitud positiva: más que un fracaso considerarlo como parte del aprendizaje.

\* Comprobar uso correcto de la ayuda farmacológica y registro de eventuales efectos adversos.

\* Si continúan las recaídas considerara derivación a personal especializado.

### AYUDA FARMAOLÓGICA PARA DEJAR DE FUMAR: HERRAMIENTAS ACTUALES. Conceptos actuales en la Farmacoterapia antitabáquica

A pesar que no todas las alternativas terapéuticas se encuentran disponibles en Argentina, es importante conocer sus distintas variantes y modos de empleo.

En la siguiente tabla se ve un resumen de la efectividad de las distintas alternativas de tratamiento:



Tratamiento	Pacientes evaluados	Dejadores grupo control	Dejadores grupo nicotina	NNT (IC 95%)
Chicles	16518	12%	19%	13 (11-15)*
Parches	8283	9%	15%	16 (13-21)*
Spray nasal	887	12%	24%	8,3 (5,9-14)*
Inhalatorio	976	9%	17%	12 (8,1-26)*
Bupropion	309	12%	23%	9**

#### Reemplazos de nicotina

#### CHICLES DE NICOTINA: ¿el uso fijo es más efectivo?

Recientes estudios señalan mayor efectividad de la indicación de usar un chicle o dos por hora que el uso a demanda. De todos modos el uso a demanda es una opción válida.

En algunos países existen chicles de 2 y 4 mg de nicotina. Se utilizan los de 2 mg en fumadores de menos de 25 cigarrillos/día y los de 4 mg para los que exceden esa cantidad.

En Argentina sólo contamos con chicles de 2 mg. Una manera práctica puede ser indicar el consumo de un chicle cada 2 horas si el paciente fuma cerca de un atado o bien indicar la mitad de chicles con respecto a los cigarrillos que fumaba (ej: si fuma 10 cigarrillos por día consumirá alrededor de 5 chicles en el mismo lapso) con un uso a demanda o semipautado.

Debe aclararse que el número de chicles diarios no es estricto y que antes de prender un cigarrillo conviene que aumente la dosis de chicles.

Los chicles de 2 mg son más incómodos en pacientes que fuman más de un atado por día dado el tiempo de masticación que representa, el sabor poco agradable, y efectos adversos socialmente molestos como hipo y eructos que son más frecuentes a dosis más elevadas.

La dosis inicial debe mantenerse por 6 semanas y luego descender durante otras 6 semanas (3 meses en total). El descenso no es esteotipado sino conforme a lo referido por el paciente sobre la abstinencia remanente, temores, etc. En quienes interpreten vital para el éxito seguir un descenso más lento disminuir en un 25 %; en quienes tienen la impresión de que su abstinencia ya no depende tanto del fármaco el descenso será mayor. Se puede recurrir a un uso a demanda. Aunque el uso por tres meses está bien establecido, algunos estudios sugieren que sería más efectivo el uso más prolongado.

Algunos datos prospectivos indican que el uso crónico de hasta 5 años de los chicles no aumenta la incidencia de patología. La orientación al paciente será hasta un máximo de 6 meses pero no es dañino mantenerlo por más tiempo si se cree conveniente.

Otra aplicación es su uso conjunto con parches que se describe más adelante.

Su empleo consiste en una masticación lenta hasta la liberación de un sabor extraño o amargo, dejarlo en reposo en el carrillo por 5 minutos y volver a masticar repitiendo los pasos sucesivamente hasta que no se obtiene más sabor y se descarta.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen hipo y eructos, especialmente si el paciente traga la nicotina al no dejar en reposo en el carrillo entre masticación y masticación. Evitar su uso si la dentadura tiene múltiples reparaciones odontológicas ya que su mayor consistencia y adhesividad comparada con los chicles comerciales traccionan de ellos.

**Importante:** su uso comienza a partir de la fecha de cese: día a partir del cual el paciente no fuma más. Esta fecha debe ser convenida

explícitamente por ejemplo a través de un contrato que el paciente firma consigo mismo ante el médico aclarando sus razones y su fecha para dejar de fumar.

#### PARCHES DE NICOTINA: ¿Debe usarse todo el día o evitarse en las horas de sueño? ¿cuál es el esquema habitual?

Las guías mencionadas sugieren un uso de parches por 8 semanas usando las primeras 4 semanas la dosis mayor (liberación de 21 mg/día) continuando por dos semanas con la medida intermedia (liberación de 14 mg/día) y finaliza con dos semanas de la dosis mínima (liberación de 7 mg/día).

La información contenida en los prospectos que leen los pacientes puede tener algunas variaciones en cuanto al tiempo total de tratamiento, y en algunos se aconseja usarlo 16 hs. en caso de insomnio.

Aunque el uso por 24 hs. y la prolongación en el tiempo parecen ser más efectivas aún no han sido eficazmente comparadas con intervenciones más cortas, teniendo estas últimas mayor adherencia y menor costo.

Todas parecen ser opciones válidas y tienen cabida en la práctica habitual. Por otra parte depende del grado de dependencia física y de la dosis del paciente con lo cual la prescripción es individualizada. Es importante mencionar que los esquemas descriptos se aplican al fumador de alrededor de un atado/día.

El uso de parches en cardiópatas y embarazadas es una contraindicación parcial, y de decidir hacerlo debe ser monitoreado estrictamente.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen reacción local (más del 50 %) que puede manejarse con cremas humectantes o con bajas dosis de corticoides. En caso de alergia severa -muy infrecuente- debe usarse otra vía de aplicación. Menos del 5 % requiere la suspensión por reacción local importante.

Su recambio es cada 24 hs. y puede coincidir con la hora de su higiene personal. Se coloca en el abdomen o en región deltoidea alternando su sitio de aplicación. Evitar zonas de mucho vello. Puede realizar natación, aunque es probable que se despegue.

Importante: su uso comienza a partir de la fecha de cese: día a partir del cual el paciente no fuma más. Esta fecha debe ser convenida explícitamente como se mencionó anteriormente.

#### LA VENTA LIBRE: UN BENEFICIO POTENCIAL PARA EL REEMPLAZO DE NICOTINA (VLRN)

En EE.UU desde 1995 los chicles y desde 1996 los parches son de venta libre, para facilitar el acceso a estas terapias en modo masivo. Estos sistemas de venta libre cuentan con una línea telefónica para consultas. Dado que, según encuestas, el 70 % de los fumadores tiene interés en dejar el tabaco, el uso potencial de la VLRN tendría impacto positivo. Siete estudios señalan que la VLRN, que no cuenta con apoyo psicosocial, tiene una tasa de éxito claramente superior al placebo pero menor que la de los RN supervisados. Algunos estudios señalan tasas de éxito similares con VLRN que con reemplazo de nicotina (RN) en el contexto de consultas médicas. Sin embargo esto no debe entenderse como invalidante del actuar del médico, sino que quienes participan de esos estudios de eficacia en el primer sistema (VLRN) poseen especial incentivo per-



sonal –por la cual participan- y además se les ofrecía algún tipo de motivación telefónica para el cese.

En nuestro medio de hecho existe la obtención de estos productos más allá de la indicación médica, que suele ser menos efectiva comparado con programas especiales o consejo médico. De todos modos su tasa de éxito tiene valor, aunque sea menor. El prospecto de los parches suele no ser bien comprendido y su uso puede crear preocupaciones –aunque sea bajo indicación médica–.

#### OTROS DATOS DE INTERÉS PRACTICO QUE DEBEMOS CONOCER CON EL USO DE PARCHES Y CHICLES CON NICOTINA

En pacientes asmáticos y depresivos que reciben fármacos para dichas patologías: El RN no interacciona con los mismos, pero como el hecho de fumar puede aumentar su metabolismo, el dejar de fumar puede elevar los niveles de antiasmáticos o antidepressivos. Este hecho es generalmente de poca relevancia clínica.

El uso concomitante de parches y chicles es desaconsejado por algunos trabajos. Sin embargo un estudio describe menor abstinencia con el uso conjunto de esos dos sistemas de RN. Otros estudios describen aumento de la tasa de éxito a 6 meses con el uso combinado vs el de monoterapia, sin aumento significativo de efectos adversos. Basados en estos y otros datos, muchos especialistas de programas antitabáquicos utilizamos en forma combinada parches y chicles. Su uso conjunto más habitual será en fumadores de 30 a 60 cigarrillos por día en los que se indica el parche que libera 21 mg/día, se podrá agregar varios chicles –generalmente entre 4 y 10- para manejo de su abstinencia. A la hora del descenso se puede optar por iniciar reducción de uno u otro sistema según tolerancia, deseo del paciente o aparición de efectos adversos.

Habitualmente se indica no fumar simultáneamente al uso de RN. Igualmente, varios estudios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio indican que la coexistencia de uso es relativamente segura (aunque datos preliminares sugieren una asociación entre uso de RN y cigarrillos como causa de IAM fatal). Como consecuencia, varios estudios utilizan explícitamente RN con cigarrillos como estrategia de reducción en fumadores muy pesados sin reportar efectos adversos significativos. Esto no debe interpretarse como una nueva modalidad a adoptar, sino que refleja la seguridad con que se puede usar la RN.

#### SPRAY NASAL DE NICOTINA

No está en venta en Argentina. Es una forma farmacéutica que libera nicotina en forma más rápida. Su posología es 1 a 2 dosis por hora durante tres meses. Su liberación es más rápida que la de los parches, chicles y que la forma inhalatoria bucal, pero más lenta que la de los cigarrillos. Su pico máximo de concentración en plasma ocurre a los 10 minutos. Se vende bajo prescripción médica y su aprobación fue posterior a la redacción de las citadas guías en 1996.

Muchos especialistas informan tasas de éxito más altas con spray nasal que con VLRN –chicles y parches-, con un menor NNT (ver tabla). Es importante recalcar que no hay estudios comparativos por lo que es difícil concluir que son distintos a otros RN. Esos pacientes están más motivados que en los casos de venta libre y el apoyo farmacológico de hecho es útil.

El dato más significativo es que como todos los RN, las tasas de éxito son alrededor del doble que las del placebo. Algunos estudios indicarían que su utilidad es notoria en fumadores pesados.

Al inicio los usuarios experimentan irritación, rinitis, estornudos, epifora y tos. La tolerancia a esos efectos adversos ocurre a la semana. El uso prolongado del spray fue inicialmente interpretado

como potencialmente adictivo, pero estudios recientes no lo describen como tal.

**Importante:** su uso comienza a partir de la fecha de cese.

#### NICOTINA INHALATORIA (uso bucal)

Tampoco disponible en Argentina. Salió a la venta en EE.UU en 1998. Este sistema provee de un vapor con nicotina de absorción local. La farmacocinética es similar a la de los chicles, al igual que su baja potencialidad adictiva.

Tiene una efectividad similar a los otros RN (ver tabla). La mayor diferencia con las otras formas de nicotina es que tiene aspectos similares al hábito de los cigarrillos. Los efectos adversos son mínimos y consisten en odinofagia y tos.

**Importante:** su uso comienza a partir de la fecha de cese.

#### BUPROPION

En 1997, Hurt y colaboradores demostraron que el bupropion es un fármaco efectivo en el cese antitabáquico. Las tasas de abstinencia al año fueron del 23 % para quienes recibieron 300 mg por 7 semanas; contra un éxito del 12 % para el placebo (diferencia absoluta 11%, NNT=9).

Es un antidepressivo atípico con acción dopaminérgica y adrenérgica. Recientemente comercializado en nuestro país en comprimidos de liberación prolongada de 150 mg.

Es apropiado como tratamiento inicial, así como en aquellos que no quieren usar RN o en quienes el RN ha fallado. A diferencia que con el RN, los pacientes inician el tratamiento con bupropion una semana antes a la fecha de cese.

Se sugiere una dosis de 300 mg/día –1 comprimido dos veces al día– con una duración de tratamiento de 7 a 12 semanas. Al igual que con el RN, las tasa de éxitos duplican el placebo. Su efecto es beneficioso tanto en pacientes con historia de depresión como en los que no la refieren, sugiriendo que su eficacia no se debe a su efecto antidepressivo. Un trabajo reciente describe mayor tasa de éxito asociando bupropion al RN, que las tasas de ellos por separado.

Sus efectos adversos son mínimos y consisten en boca seca, cefalea e insomnio(40%).

Los estudios iniciales con comprimidos de liberación rápida observaron aumento en la incidencia de convulsiones. Los datos recientes en base a comprimidos de liberación lenta con dosis de hasta 300 mg, indican que no aumenta la incidencia de este efecto adverso más que con otros antidepressivos. Cuando se excluyó a los pacientes con riesgo aumentado para convulsiones en un reclutamiento de 2400 voluntarios no fueron observadas convulsiones. No obstante fumadores con una historia de convulsiones, anorexia, alcoholismo, o traumatismo encefálico, deben usar otra alternativa.

Todos los usuarios de bupropion deben ser monitoreados regularmente por su médico. Se puede iniciar con un comprimido por día por tres días para probar tolerancia y luego aumentar a dos comprimidos por día que la dosis efectiva es de 300 mg/día. La dosis vespertina se debe tomar lo más temprano posible para reducir la incidencia o el grado de insomnio, siempre respetando una diferencia de 8 horas entre la primera y la segunda toma.

**Importante:** su uso comienza una semana antes de la fecha de cese.



## ASOCIACION DE BUPROPION Y PARCHES DE NICOTINA: LA MAS ALTA TASA DE EXITO

Douglas y colaboradores publicaron recientemente un estudio doble ciego controlado, aleatorizado, en el que se compara la efectividad de los parches, el bupropion, el bupropion asociado a parches y el placebo.

Incluía a personas fumadoras de más de 15 cigarrillos/día, con interés de cese del hábito tabáquico. Fueron excluidos pacientes con enfermedades renales, pulmonares, endocrinológicas o neurológicas; cardiopatías severas o inestables, hipertensión, úlcera péptica, patologías asociadas a convulsiones, alcoholismo, depresión mayor, ataque de pánico, trastornos bipolares y trastornos alimentarios.

El tratamiento tuvo una duración de 9 semanas con fecha de cese en la segunda semana, promedio el octavo día. El seguimiento incluyó sesiones individuales semanales de 15 minutos o menos, para motivación, manejo de los disparadores, manejo del peso, y uso de medicación. También recibieron un llamado telefónico tres días antes de la fecha de cese. El seguimiento fue en parte con visitas al consultorio y en parte telefónico.

Los pacientes que usaron parches, los recibieron por un total de 8 semanas, iniciando el día octavo (fecha de cese) con parches de liberación de 21 mg/día durante 2 a 7 semanas, siguiendo hasta la semana 8 con liberación de 14 mg/día y algunos usaron 7 mg/día la 9ª semana.

La tasa de abstinencia a los 12 meses fue de 15.6 % para el placebo, 16.4% para el grupo con parches de nicotina (Odds ratio: 1.1, p comparada con placebo 0.84), 30.3 % para el grupo usuario de bupropión (Odds Ratio: 2.3, p comparada con placebo: menor 0.001 y p comparada con parches: menor a 0.001), y de 35.5 % para el grupo con asociación de bupropion y parches de nicotina (Odds Ratio: 3.0, p comparada con placebo: menor 0.001 y p comparada con parches: menor a 0.001, p comparada con bupropion solo: 0.22).

El aumento de peso a la 7ª semana fue de 2.1 Kg para el grupo placebo, 1.6 kg para el grupo con parches, 1.7 para el grupo con Bupropión y de 1.1 para la asociación parches-Bupropion. La diferencia no fue significativa entre los últimos 3 grupos.

Este estudio sugiere fuertemente una eficacia mayor del bupropion que de los parches, y un beneficio adicional moderado al agregar parches al bupropion.

### RECOMENDACIONES ESPECIALES EN LA PRACTICA ANTITABAQUICA TENER EN CUENTA:

1. Las guías desarrolladas por la AHCPR y APA contienen fuerte evidencia científica que avala el uso rutinario de RN o bupropion,

y son de fácil implementación en la práctica. Con esta herramienta el médico debe intentar la intervención con cada fumador. En el futuro esta práctica podría ser parte de la evaluación del profesional tanto como saber tratar la hipertensión.

2. La indicación de tratamiento (RN o bupropion) inicialmente se aplica a todos los pacientes motivados salvo contraindicación: embarazo, enfermedad cardiovascular y reacción dérmica severa, o antecedentes de convulsiones en el caso del bupropion. La embarazada intentará dejar de fumar sin parches y se usará parches si así no lo logra y su decisión es firme y necesita disminuir la abstinencia. En los cardiopatas la indicación más riesgosa está en las primeras 4 semanas post IAM, arritmias severas, angina de pecho severa. Antes de indicarlo evaluar riesgo-beneficio.

3. Un estudio recientemente publicado describe la frecuencia de partos pretérmino en fumadoras: con un aumento partos antes de las 32 semanas en fumadoras de 1 a 9 cigarrillos Odds ratio 1.4 y de 1.6 para las fumadoras de más de 10 cigarrillos/día. Los odds ratio para partos prematuros antes de las 37 semanas fueron de 1.3 para fumadoras de hasta 9 cigarrillo/día y de 1.5 para las fumadoras de más de 10 cigarrillo/día. El mecanismo por el cual afecta e tabaco sería: aumentando la incidencia de infecciones intrauterinas, estimulando la producción de prostaglandina E2 la cual causa contracción del miometrio, aumentando de este modo el riesgo de ruptura prematura de membrana.

4. La disponibilidad de distintas terapéuticas abre la pregunta del profesional de por cuál de ellas optar: nicotina en parches, chicles, spray, inhalatoria o bupropion.

5. Dado que no hay datos definitivos que comparen entre sí dichas terapias: la preferencia del paciente es la base de la elección. Los médicos debemos describir los pros y los contras de cada sistema para ayudar a tomar la decisión. En los países donde los parches y chicles son de venta libre, estas opciones se presentan como de primera elección. Es importante aprovechar las creencias y motivaciones del paciente para potenciar el éxito y lo que él espera de cada sistema de RN o bupropion.

6. Se debe realizar el rastreo de comorbilidades como alcoholismo y depresión que interfieren con la cesación y más aún si hay fracasos recientes. Si se intenta con el mismo sistema con el que hubo un fracaso previo, se obtendrá una tasa de éxito pequeña por lo tanto es válido reintentar con otro sistema o bien considerar asociación de los mismos (no olvidemos que el éxito es mayor asociando por ejemplo RN y bupropion). Es importante tener en cuenta que algunos pacientes necesitan mayor sostén y deben ser derivados a programas diseñados para tal fin.

## Dra. Brunilda Casetta.

Encargada del Programa Antitabaco de CEMIC.

### Bibliografía sugerida

1. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Smoking Cessation. Clinical Practice Guideline Number 18. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 96-0692, April, 1996.
2. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 1996 Oct;153(10 Suppl):1-31
3. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1997 Oct 23;337(17):1195-202
4. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999 Mar 4;340(9):685-91
5. Silagy C, Mant D, Fowler G, et al. Nicotine therapy for smoking cessation. Cochrane Library 1998 Issue 2 (date of latest amendment 27/5/98)