

DESHABITUACIÓN TABÁQUICA CON VARENICLINA SEGÚN DOSIS EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

N. Fouz Rosón¹, C. Panadero Paz¹, C. Benito Bernáldez¹, V. Almadana Pacheco¹, S. Montserrat García¹, T. Montemayor Rubio¹.

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

El proyecto ha sido aprobado y cuenta con financiación parcial por parte de la Fundación Neumosur. Todos los autores agradecen la otorgación de la beca de investigación por parte de la Fundación Neumosur, dentro de la "Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del SUR", junto con el apoyo financiero proporcionado por Grifols a la Unidad de Gestión Clínica de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 06/2013

Resumen:

Objetivos: el objetivo principal fue evaluar la eficacia de Vareniclina a mitad de dosis, comparada con la habitual, en la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Los objetivos secundarios fueron valorar:

-la influencia de comorbilidades respiratorias, cardiovasculares y psiquiátricas, así como el consumo de otras drogas

-la evolución de la escala hospitalaria de ansiedad/depresión (HADS)

Métodos: ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, a 2 grupos, con una 1ª visita médica y soporte cognitivo-conductual durante un año. Se emplearon pautas cortas (2 meses) a dosis de 1 mg/12h vs 0,5 mg/12h.

Resultados: la tasa de abstinencia a un año fue del 46,5% con 1 mg vs 46,4% con 0,5 mg, $p = 1,0$.

Los pacientes con síndrome metabólico ($n = 27$) presentaron mejor abstinencia (74,1% vs 42,3%, $p = 0,01$). Aquellos con EPOC ($n = 162$, 33,5%) también dejaron de fumar más (52,5% vs 43,5%, $p = 0,067$). Sin embargo, el asma bronquial ($n = 41$) suponía más dificultad para dejar de fumar (26,8% vs 49,1%, $p = 0,005$).

De los 109 previamente diagnosticados de ansiedad-depresión, un 41,3% dejó de fumar vs un 49% ($p = 0,154$), observándose una tendencia a mejor abstinencia con la dosis reducida (44,3% vs 37,5% con la dosis estándar, $p = 0,094$).

En cuanto a la evolución de los parámetros psiquiátricos, se realizó el HADS al comienzo, a los 3 meses y al año, objetivándose una reducción >50%, incluso más llamativa en el subgrupo de adicción a drogas.

Palabras clave: Vareniclina, bajas dosis, pautas cortas, abstinencia tabáquica, comorbilidades respiratorias, cardiovasculares, psiquiátricas.

TOBACCO CESSATION WITH VARENICLINE ACCORDING TO DOSAGE IN DIFFERENT PATHOLOGIES

Abstract:

Aims: the main aim of the trial was to evaluate the efficacy of low dose Varenicline, compared to the standard dose, at the Stop-Smoking Clinic of the Virgen Macarena University Hospital.

The secondary aims were to evaluate:

-the influence of respiratory, cardiovascular and psychiatric diseases, as well as consumption of other drugs
-the evolution of hospital anxiety/depression scale (HADS)

Methods: randomized parallel-group controlled trial, with a baseline visit and 6 follow-ups during 1 year. Patients were randomized either to 1 mg or 0.5 mg (both twice daily during 8 weeks).

Results: abstinence rates at 1 year were 46.5% with 1 mg vs. 46.4% with 0.5 mg ($p = 1.0$)

Patients with metabolic syndrome ($n = 27$) had better quit rates than those without this condition (74,1% vs 42,3%, $p = 0,01$). Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($n = 162$, 33,5%) were more successful in quitting smoking than those who did not have this disease (52,5% vs 43,5%, $p = 0,067$). However, having bronchial asthma ($n = 41$) was related to having more difficulties in stopping smoking (26,8% vs 49,1%, $p = 0,005$).

From the 109 patients previously diagnosed with anxiety and depression disorder, 41,3% stopped smoking vs 49% of those who did not have this condition ($p = 0,154$). There was a tendency to better results with the low dose (44,3% vs 37,5% with the standard dose, $p = 0,094$).

Regarding to the evolution of the psychiatric parameters, there was a reduction of more than 50% of the HADS score from the start of the program to the end of the follow-up year.

Key words: Varenicline, low doses, short regimens, abstinence rates, respiratory, cardiovascular and psychiatric comorbidities.

Recibido: 19.12.2017. Aceptado: 11.09.2018

Dra. Natalia Fouz Rosón
natalie1_5@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Estado actual del tema:

El consumo de tabaco continúa siendo el mayor riesgo evitable para la salud pública. Existe un aumento del riesgo de sufrir, sobre todo, enfermedades crónicas respiratorias y cardiovasculares, así como diversos tipos de cáncer. Se estiman en torno a unos 5 millones de muertes anuales en el mundo por el tabaco. Esto hace necesaria la implementación de políticas antitabaco y la creación de consultas especializadas^{1, 2, 3}.

Tratamiento del tabaquismo:

Es necesario proporcionar a los fumadores el tratamiento que mejor se adapte a sus necesidades, según las opciones terapéuticas disponibles⁴. En esto se basa el llamado “Tratamiento Multicomponente del Tabaquismo” (TMT), que integra técnicas psicológicas y farmacológicas para una mayor eficacia⁶. La terapia farmacológica controla el síndrome de abstinencia, mientras que la cognitivo-conductual ayuda a afrontar situaciones de riesgo y prevenir recaídas. Se trata de un programa intensivo, con múltiples sesiones, de larga duración y realizado por diversos profesionales^{1, 7, 8}.

Gracias a los avances de los últimos años, se dispone de varias alternativas en el abordaje del tabaquismo^{9, 10}. Los fármacos de primera línea, de acuerdo con las guías actuales^{11, 12, 13}, son: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) en sus distintas formas (parches, chicles, comprimidos, spray nasal e inhalador bucal), Bupropion y Vareniclina.

Vareniclina:

Vareniclina es un fármaco autorizado en España en 2006 y comercializado en 2007, cuya eficacia y seguridad han sido probadas frente a placebo y Bupropion y reafirmadas en múltiples trabajos¹⁴⁻¹⁹, demostrándose que es el fármaco con las tasas de éxito más elevadas^{20, 21}. Actúa como agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ ²².

La pauta estándar es de 1 mg/12 h, con una semana inicial de titulación de dosis. El tratamiento recomendado es de 12 semanas, según la ficha técnica; sin embargo, en la práctica clínica habitual, es difícil la adherencia al tratamiento completo²³. Los efectos adversos suelen ser gastrointestinales (sobre todo náuseas), también insomnio, pesadillas²⁴, cefalea o cambios de humor.

Comorbilidades:

Los pacientes reclutados en nuestra unidad tienen una mayor incidencia de patología cardiovascular y respiratoria que en otros estudios. Esto puede explicarse porque son derivados por otros neumólogos o médicos de familia.

Asimismo, cabe estudiar la influencia de patología psiquiátrica y consumo de otras drogas en nuestro programa de deshabituación tabáquica.

Hace algunos años, existía una preocupación generalizada acerca del posible aumento de síntomas psiquiátricos con Vareniclina, sin embargo, esto no se confirmó en el estudio EAGLES, recientemente publicado en 2016 por Anthenelli y cols.²⁵.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Este estudio se propuso validar el empleo de bajas dosis en programas más cortos, comprobando su influencia en la tasa de abstinencia y según las distintas comorbilidades.

Nuestra hipótesis fue que pacientes con distintas patologías podrían comportarse de manera diferente, en función de la dosis, durante el seguimiento del tratamiento antitabaco.

Objetivos:

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de Vareniclina, para dejar de fumar, a mitad de dosis (0,5 mg 2 veces al día) durante 8 semanas (pauta corta), comparada con la dosis habitual de 1 mg 2 veces al día, también 8 semanas, en fumadores que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena, a lo largo de un año.

Los objetivos secundarios fueron:

- Valorar si las comorbilidades respiratorias y cardiovasculares influían en la eficacia del tratamiento con Vareniclina.
- Comparar la eficacia del tratamiento en pacientes con patología psiquiátrica y consumo de drogas vs aquellos sin estas patologías.
- Comparar dosis estándar vs dosis baja para evaluar si alguna de ellas podría presentar algún beneficio en alguno de estos subgrupos de pacientes.
- Valorar la evolución de parámetros psiquiátricos, en especial la escala hospitalaria de ansiedad/depresión (HADS), a lo largo del tratamiento y en el seguimiento a un año.

MÉTODOS

Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión:

Ensayo clínico abierto aleatorizado y prospectivo con 2 grupos paralelos (figura 1). Se incluyeron los pacientes que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena a lo largo de 12 meses, desde diciembre de 2013 hasta noviembre de 2014, y se siguieron durante un año.

Fueron aleatorizados 484 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (245 en la pauta A y 239 en la pauta B), sin diferencias significativas respecto a las características generales entre grupos

(tabla 1). Las pérdidas fueron sólo de 7 pacientes a lo largo del estudio (figura 1).

Todos los participantes aleatorizados fueron incluidos en la muestra final (análisis por intención de tratar). Los criterios de inclusión comprendieron: ser fumador con un índice de consumo acumulado tabáquico (ICAT) ≥ 10 paquetes / año, tener una edad entre 20 y 80 años y aceptar iniciar el programa de deshabitación tabáquica. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad neoplásica avanzada, enfermedad renal crónica avanzada, embarazo, lactancia o estar en programa de fertilidad.

Programa para el abandono del tabaco:

El programa llevado a cabo en la Unidad combinó el tratamiento farmacológico con Vareniclina (pauta A: 1 mg/12h y pauta B: 0,5 mg/12h, ambas 8 semanas) y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual. Constó de una visita basal y 6 revisiones: a los 15 días, 1º, 2º, 3º, 6º mes y al año.

Comorbilidades:

Respecto a las comorbilidades, se exigió diagnóstico fehaciente de las mismas: estudio de sueño en síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), relación entre volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 o VEMS) y capacidad vital forzada (FVC) ($FEV_1/FVC < 70\%$ y en tratamiento en caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), criterios GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) y GINA (*Global Initiative for Asthma*) en el asma bronquial, confirmación analítica de sus especialistas y en tratamiento vigente en el resto de patologías.

Variables analizadas, cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico:

La variable principal del estudio fue la tasa de abstinencia auto-reportada a un año, con verificación bioquímica mediante la medición de monóxido de carbono espirado (CO espirado) por cooximetría. Se evaluó también la abstinencia por subgrupos según las distintas comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y psiquiátricas.

Para valorar la evolución de parámetros psiquiátricos se empleó la escala HADS, que se midió, además de al inicio, a los 3 meses y al año.

La aleatorización fue llevada a cabo por un estadístico de nuestro hospital, que generó una lista de asignación a 2 grupos para 460 pacientes, utilizando bloques de 10 generados por ordenador mediante MAS Software (Versión 2.1, Glaxo Wellcome).

Los datos se analizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics, versión 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., Estados Unidos). Las variables cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar, se compararon mediante t de Student. Las

variables cualitativas, se expresaron en porcentajes y se compararon mediante Chi-cuadrado o bien mediante el test exacto de Fisher.

Aprobación del Comité Ético:

El presente estudio sigue las normas nacionales e internacionales en relación a los aspectos éticos para la investigación médica en seres humanos (Declaración de Helsinki y Tokio). Conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD), se garantiza la confidencialidad de las personas y sus datos utilizados en esta investigación. Este estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Virgen Macarena. Todos los pacientes han participado en el estudio mediante consentimiento informado.

RESULTADOS:

Características de los grupos:

Se observan las características de los pacientes incluidos en la tabla 1.

Tasas de abstinencia:

La variable principal fue la tasa de abstinencia a un año (46,5 % con 1 mg vs 46,4 % con 0,5 mg; $p = 1,0$). La abstinencia a un año se valoró con la medición del CO espirado, que fue de $4,45 \pm 4,43$ con 1 mg y $3,92 \pm 1,83$ con 0,5 mg.

Comorbilidades y análisis por subgrupos tras un año de seguimiento:

Se analizaron datos de subgrupos de pacientes con patologías específicas, para ver cómo podrían influir las comorbilidades (tabla 2). Tener SAHS, obesidad, patología cardiovascular, otras patologías psiquiátricas o adicción a drogas no influyó en los resultados, ni globalmente ni con las diferentes pautas.

Los pacientes con síndrome metabólico (27 pacientes) presentaron mejores tasas de abstinencia que los que no presentaban esta comorbilidad (74,1 % vs 42,3 %, $p = 0,01$). Respecto a las 2 pautas, respondían mejor a la dosis estándar (80 % vs 66,7 % con la dosis reducida, $p = 0,002$).

Los pacientes con EPOC también dejaron de fumar más que los que no tenían esta patología, aunque no significativamente (52,5 % vs 43,5 %, $p = 0,067$). Sin embargo, tener asma bronquial suponía más dificultad a la hora de dejar de fumar (26,8 % vs 49,1 %, $p = 0,005$).

Igualmente, en este estudio, de los 109 pacientes que estaban previamente diagnosticados de ansiedad-depresión, un 41,3 % dejó de fumar vs un 49 % de los que no presentaban dicha patología ($p = 0,154$), observándose una tendencia a una mejor abstinencia con la dosis reducida (44,3 % vs

37,5 % con dosis estándar, $p = 0,094$) aunque no significativa.

En cuanto a la evolución de la escala de HADS, se observó un descenso de algo más del 50% de ambas escalas de ansiedad y depresión, con ambas pautas, desde el inicio del estudio hasta el final del seguimiento (tabla 3 y figuras 2-3). Se analizó la evolución de la escala HADS en pacientes

con diagnóstico previo establecido de ansiedad-depresión, con otra patología psiquiátrica (trastorno bipolar o esquizofrenia) o con adicción a otras drogas (tabla 4 y figuras 4 - 5). En el subgrupo de adicción a drogas, la disminución de la puntuación en las escalas fue la más llamativa (7,77 puntos [70,25%] en la escala de ansiedad y 5,77 puntos [75,62%] en la escala de depresión)

Tabla 1. Características generales de la población incluida en el estudio

| | 1mg/12h | 0,5mg/12h | Población total | |
|--|--|--|--|-----------|
| | n=245 | n=239 | n=484 | |
| Varones/Mujeres | 152 / 93 62% / 38% | 136 / 103 56,9% / 43,1% | 288 / 196 59,5% / 40,5% | $p=0,25$ |
| Edad media (\pm desviación estándar) | 50,54 ($\pm 10,78$) | 51,18 ($\pm 10,85$) | 50,67 ($\pm 10,77$) | $p=0,55$ |
| H ^a tabáquica (ICAT) ¹ | 38,35 ($\pm 20,54$) | 36,64 ($\pm 19,78$) | 37,50 ($\pm 20,16$) | $p=0,655$ |
| CO espirado inicial (ppm) ² | 31,95 ($\pm 15,17$) | 28,83 ($\pm 14,18$) | 30,41 ($\pm 14,75$) | $p=0,346$ |
| Test de Fagerström ³ | 6,46 ($\pm 2,13$) | 6,06 ($\pm 2,29$) | 6,26 ($\pm 2,22$) | $p=0,772$ |
| Test de Richmond ⁴ | 8,03 ($\pm 0,63$) | 8,11 ($\pm 0,89$) | 8,07 ($\pm 0,77$) | $p=0,911$ |
| Test de ansiedad - depresión (HADS) ⁵ | 9,85 ($\pm 4,62$) / 6,15 ($\pm 4,35$) | 9,64 ($\pm 4,32$) / 6,23 ($\pm 4,33$) | 9,75 ($\pm 4,47$) / 6,19 ($\pm 4,34$) | $p=0,668$ |
| Síndrome metabólico ⁶ | 15 (6,1%) | 12 (5%) | 27 (5,6%) | $p=0,95$ |
| Patología cardiovascular ⁷ | 32 (13,1%) | 31 (13%) | 63 (13%) | $p=0,976$ |
| SAHS ⁸ | 61 (24,9%) | 60 (25,1%) | 121 (25%) | $p=0,958$ |
| EPOC ⁹ | 79 (32,2%) | 83 (34,7%) | 162 (33,5%) | $p=0,563$ |
| Asma | 23 (9,4%) | 18 (7,5%) | 41 (8,5%) | $p=0,463$ |
| Obesidad | 36 (14,7%) | 32 (13,4%) | 68 (14,1%) | $p=0,693$ |
| Al menos un intento previo para dejar de fumar | 141 (57,6%) | 152 (63,6%) | 293 (60,5%) | $p=0,49$ |

¹ICAT: índice de consumo acumulado tabáquico (paquetes/año).

²ppm: partes por millón.

³Test de Fagerström: grado de dependencia de la nicotina.

⁴Test de Richmond: motivación para dejar de fumar.

⁵HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

⁶Síndrome metabólico: hipertensión arterial, dislipemia, Diabetes Mellitus.

⁷Patología cardiovascular: cardiopatía isquémica y/o enfermedad cerebrovascular.

⁸SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

⁹EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Nota: Los p-valores están basados en los test de t de Student (variables cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar) y Chi-cuadrado (variables cualitativas, expresadas como porcentaje). No se observaron diferencias en cuanto a la distribución de las características en ambos grupos ($p>0,05$).

Tabla 2. Subgrupos según comorbilidades

| Subgrupo | N | Abstinencia | Abstinencia | p- valor | Abstinencia | Abstinencia | p- valor |
|---------------------------------------|-----|------------------|------------------|----------|-------------|-------------|----------|
| | | Con comorbilidad | Sin comorbilidad | | Pauta A | Pauta B | |
| Síndrome metabólico ¹ | 27 | 74,1% | 42,3% | 0,01 | 80% | 66,7% | 0,002 |
| Patología cardiovascular ² | 63 | 44,4% | 46,8% | 0,787 | 43,8% | 45,2% | 1 |
| SAHS | 121 | 43% | 47,7% | 0,4 | 45,9% | 40% | 0,58 |
| EPOC | 162 | 52,5% | 43,5% | 0,067 | 55,7% | 49,4% | 0,436 |
| Asma | 41 | 26,8% | 49,1% | 0,005 | 30,4% | 22,2% | 0,08 |
| Obesidad | 68 | 39,7% | 47,6% | 0,24 | 38,9% | 40,6% | 1 |
| Ansiedad-depresión | 109 | 41,3% | 49% | 0,154 | 37,5% | 44,3% | 0,094 |
| Otra patología psiquiátrica | 32 | 37,5% | 47,9% | 0,277 | 30,8% | 42,1% | 0,171 |
| Adicción a drogas | 35 | 34,3% | 48,2% | 0,078 | 31,6% | 37,5% | 0,118 |
| Total (n=484) | | | | | | | |

¹Síndrome metabólico: hipertensión arterial, dislipemia, Diabetes Mellitus.

²Patología cardiovascular: cardiopatía isquémica y/o enfermedad cerebrovascular.

Nota: Datos analizados al año, mediante el test de Chi-cuadrado.

Se ajustaron las comparaciones para la variable principal y se observó que la tasa de abstinencia no se había visto influida por las diferentes comorbilidades, excepto por el síndrome metabólico.

Tabla 3. Evolución de la escala de HADS* según pautas

| | Inicio | 3 meses | 1 año |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pauta A: 1 mg (n=245) | 9,85 (± 4,62)/6,15 (± 4,35) | 6,1 (± 3,18)/3,48 (± 3,02) | 4,69 (± 2,91)/2,84 (± 2,43) |
| Pauta B: 0,5 mg (n=239) | 9,64 (± 4,32)/6,23 (± 4,34) | 5,64 (± 2,85)/3,28 (± 2,86) | 4,23 (± 2,66)/2,33 (± 2) |
| Total (n=484) | 9,75 (± 4,47)/6,19 (± 4,34) | 5,87 (± 3,02)/3,38 (± 2,94) | 4,46 (± 2,79)/2,59 (± 2,24) |

* Escala hospitalaria de ansiedad / depresión (HADS): media ± desviación estándar: las puntuaciones para cada subescala van de 0 a 21: ≥ 11 se considera problema clínico, ≥ 8 posible problema clínico y ≤ 7 normal.

Nota: Se observó una reducción de un poco más del 50% en las escalas de ansiedad y depresión en ambos grupos desde el inicio del estudio hasta el final del periodo de seguimiento.

Tabla 4. Evolución de la escala de HADS* según patología psiquiátrica

| | Inicio | 3 meses | 1 año |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Síndrome de ansiedad/depresión (previamente diagnosticado) | 11,92 (±4,23) / 8,09 (±4,427) | 6,85 (±2,79) / 4,11 (±3,094) | 4,64 (±2,554) / 3,22 (±2,474) |
| n=109 | | | |
| Otra patología psiquiátrica (trastorno bipolar o esquizofrenia) | 10,91 (±3,115) / 7,56 (±4,318) | 7,83 (±3,129) / 5 (±4,178) | 6,27 (±2,796) / 2,82 (±1,834) |
| n=32 | | | |
| Adicción a drogas | 11,06 (±5,291) / 7,63 (±4,905) | 5,64 (±2,378) / 3,64 (±3,075) | 3,29 (±2,059) / 1,86 (±1,215) |
| n=35 | | | |

* Escala hospitalaria de ansiedad / depresión (HADS): media ± desviación estándar: las puntuaciones para cada subescala van de 0 a 21: ≥ 11 se considera problema clínico, ≥ 8 posible problema clínico y ≤ 7 normal.

Nota: En el subgrupo de adicción a drogas la disminución de la puntuación en las escalas de ansiedad y depresión fue la más llamativa (7,77 puntos [70,25%] en la escala de ansiedad y 5,77 puntos [75,62%] en la escala de depresión).

Figura 1. Flujo de participantes a lo largo del estudio

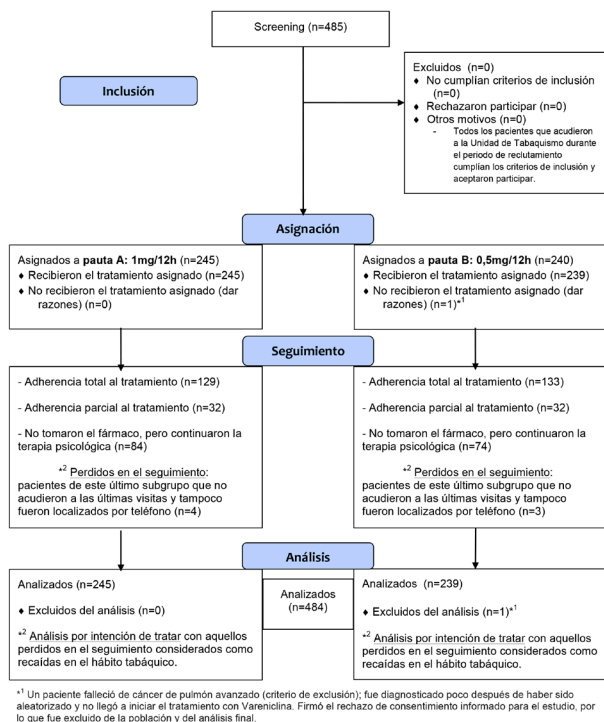


Figura 2. Evolución de la escala de HADS según pautas. Subescala de ansiedad

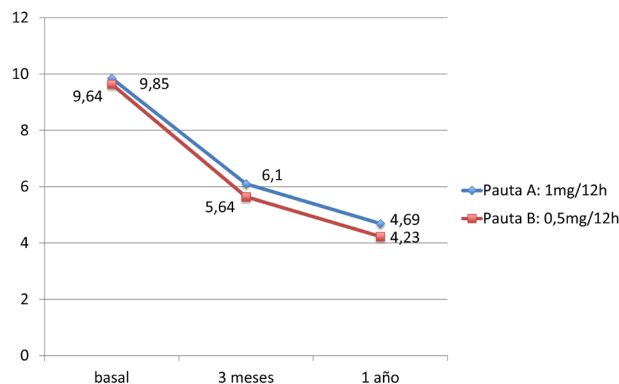


Figura 3. Evolución de la escala de **HADS** según **pautas**. Subescala de **depresión**

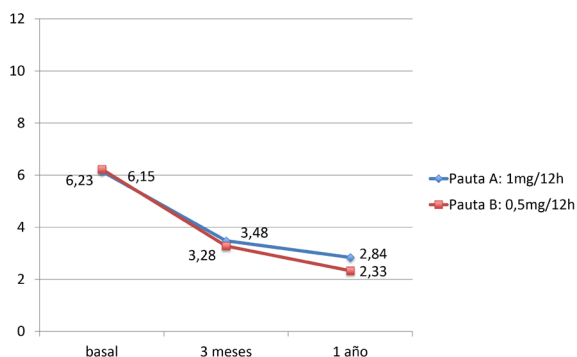


Figura 4. Evolución de **HADS** en **patología psiquiátrica**. Subescala de **ansiedad**

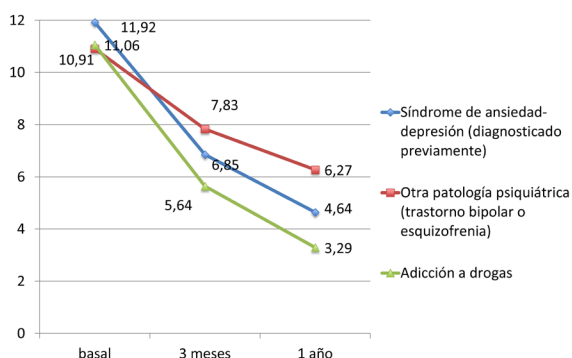
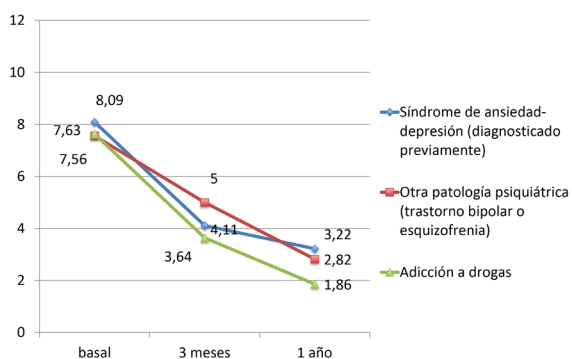


Figura 5. Evolución de **HADS** en **patología psiquiátrica**. Subescala de **depresión**



DISCUSIÓN

Hallazgos del estudio:

Es el primer trabajo sobre un programa con dosis bajas (0,5 mg / 12h) y 8 semanas de duración, que puede ser un equilibrio aceptable entre eficacia (pautas de más de 5 semanas)²⁶ y la baja adherencia en los programas habituales de 12 semanas^{22, 23}.

Evidencia en la literatura del uso de dosis bajas de Vareniclina:

El uso de Vareniclina a baja dosis vs estándar sólo se ha estudiado en 4 trabajos^{14, 15, 27, 28} incluidos en los metaanálisis de la Cochrane de hasta 2016^{22, 23}. Estos 4 estudios, que incluyeron 1272 pacientes en total, evaluaron dosis bajas de Vareniclina, con el objetivo de mantener la eficacia del fármaco e intentar minimizar los efectos adversos.

Tasas de abstinencia:

Las elevadas tasas de abstinencia obtenidas en el estudio son destacables. El éxito del programa puede explicarse, en parte, por el seguimiento personalizado realizado por parte de nuestra psicóloga especializada²⁹, que les proporcionó a los pacientes un número de teléfono³⁰ en caso de que tuvieran algún problema o precisaran ayuda para mantenerse sin fumar.

Por otra parte, también pudo haber contribuido a los buenos resultados el hecho de que los pacientes reclutados tenían una alta tasa de comorbilidades asociadas; un 33,5 % de los pacientes tenían EPOC, cuyos síntomas se relacionan directamente con el tabaco, por lo que probablemente estaban más motivados para dejar de fumar y por ello el éxito del programa fue mayor.

Comorbilidades:

Los pacientes reclutados por el neumólogo tenían una mayor incidencia de comorbilidades (EPOC, SAHS, asma bronquial, síndrome metabólico y depresión) que en otros estudios llevados a cabo en la población general de fumadores. Esto puede explicarse porque los pacientes eran derivados por parte de otros neumólogos o médicos de familia.

Respecto a la existencia o no de comorbilidades, los pacientes con síndrome metabólico tenían mejores resultados y más con la dosis estándar. No tenemos una explicación a este respecto, pero el diseño y el pequeño número (27 pacientes) nos hace sólo mencionarlo.

En el más amplio grupo de pacientes con EPOC que acudieron a la unidad de Tabaquismo (n = 162 [33,5 %]) se vio que dejaban de fumar más que cuando no existía dicho proceso. Esto es más lógico, dada la causalidad del tabaco sobre su enfermedad y su influencia para sus síntomas. Las características en los grandes estudios sobre EPOC (Uplift, Torch, Tiospir) muestran que alrededor de un 30 % de los EPOC son fumadores activos.

Esto se corresponde con la tasa de fumadores activos en nuestra consulta monográfica de EPOC. Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo en la población general en España es del 24 %³¹. En el grupo de EPOC con dificultades para dejar el tabaco se han propuesto otras estrategias, como disminución del consumo de manera más paulatina o bien prolongación del tiempo de tratamiento³², así como tratamiento cognitivo-conductual con un seguimiento más estrecho y asociado a farmacoterapia³³.

En el pequeño grupo de asmáticos ocurrió lo contrario, que dejaban de fumar significativamente menos que los no asmáticos. La edad más joven y la menor motivación podrían explicar estos hallazgos. La edad se ha descrito como un importante factor predictor de abstinencia³⁴. Hay poca literatura sobre tratamiento del tabaquismo en asmáticos, aunque se ha descrito la eficacia de Vareniclina en sujetos asmáticos frente a placebo³⁵.

En el amplio grupo de ansiedad-depresión había una tendencia a mejores resultados con la dosis baja, pero sin alcanzar la significación estadística. Esto podría explicarse por el hecho de que estos pacientes ya toman varios medicamentos de acción central; por tanto, podría ser que el uso de dosis más bajas de Vareniclina les provoque menos interacciones medicamentosas y menos efectos secundarios, con una mejor tolerancia al fármaco.

Hace algunos años, existía una preocupación generalizada acerca del posible aumento de síntomas psiquiátricos con Vareniclina. Sin embargo, esto no se confirmó en el estudio EAGLES, recientemente publicado en 2016 por Anthenelli y cols.²⁵. En nuestro estudio, en cuanto a la evolución de los parámetros psiquiátricos, se realizó el cuestionario de HADS tanto al comienzo como en las revisiones de los 3 meses y del año y se observó una reducción significativa de algo más del 50% en ambas escalas de ansiedad y depresión al final del periodo de seguimiento respecto al inicio del programa. En el subgrupo de adicción a drogas, la disminución de la puntuación en las escalas fue la más llamativa (7,77 puntos y un 70,25% en la escala de ansiedad y 5,77 puntos y un 75,62% en la escala de depresión).

En cuanto a las demás comorbilidades analizadas, tener SAHS, obesidad, patología cardiovascular, otras patologías psiquiátricas o adicción a drogas no influyó en los resultados de las tasas de abstinencia, ni globalmente ni con las diferentes pautas.

Limitaciones:

Se han obtenido buenas tasas de adherencia con programas cortos de 8 semanas, aunque el hecho de comparar dosis estándar vs baja dosis, ambas a 8 semanas, sin incluir un grupo control a 12 semanas, podría constituir una limitación de nuestro estudio.

Sin embargo, esta comparación entre pautas de 8 vs 12 semanas ya se ha realizado en otro estudio en nuestra unidad recientemente; este trabajo todavía no se ha publicado.

Otras limitaciones del estudio son que no fue posible incluir placebos ni asignar a los pacientes a una de las pautas de manera ciega. Ambas limitaciones se explican por el hecho de que el fabricante no proporcionaba la medicación, sino que los pacientes la compraban en la farmacia y por tanto se trataba de los blisters habitualmente comercializados en los que se puede ver la dosis del fármaco.

Prácticamente un tercio del total de los participantes no llegó ni siquiera a comprar la medicación (154 pacientes). Esto podría dar lugar a sesgos en el estudio y constituir una limitación para el mismo. No obstante, no existían diferencias en cuanto a las características basales de este grupo en comparación con el grupo que compró la medicación.

En el análisis por pautas había una tendencia a menos efectos secundarios con la dosis baja, aunque sin alcanzar la significación estadística; sin embargo, ni la valoración secundaria ni el diseño del estudio estaban enfocados a buscar estas diferencias.

Conclusiones:

El empleo de dosis bajas y pautas cortas de Vareniclina (0,5 mg / 12h durante 8 semanas) para la cesación tabáquica es eficaz, logrando tasas de abstinencia similares a la dosis estándar.

Las distintas comorbilidades no influían en resultados, ni de manera global ni con las diferentes pautas, salvo en los pacientes con EPOC (patología que implicó un efecto facilitador para dejar el tabaco), en los pacientes con asma (mayor dificultad para dejar de fumar) y salvo una tendencia no significativa a favor de la dosis baja en pacientes con ansiedad-depresión.

Todo lo mencionado nos da argumentos para considerar programas de 8 semanas con ambas pautas como buenas alternativas y más realistas para conseguir buenas tasas de adherencia al programa.

AGRADECIMIENTOS:

La autora Natalia Fouz Rosón agradece a la "Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica" (SEPAR) la concesión de la beca "Publibecas" para asesoramiento científico y técnico en la publicación de este artículo.

También agradecemos la ayuda para el análisis estadístico e interpretación de datos por parte del Dr. Juan Polo Padillo (Estadístico del Hospital Universitario Virgen Macarena y Profesor Titular de la Universidad de Sevilla).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancaster T, Fowler G. Training health professionals in smoking cessation. In: Lancaster T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
2. Lim G, Park I, Park S et al. Effectiveness of smoking cessation using motivational interviewing in patients consulting a pulmonologist. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014 Jun;76(6): 276–83.
3. Shin GH, Yi SW, Cheong YS et al. Compliance and Effectiveness of Smoking Cessation Program Started on Hospitalized Patients. *Korean J Fam Med*. 2016 May; 37(3): 149–55.
4. Jiménez-Ruiz CA, Pascual JF, Cicero A et al. Searching for phenotypes in smoking cessation treatment. *Int J Clin Pract*. 2014 Dec; 68(12): 1530–9.
5. Fix B V, Hyland A, Rivard C et al. Usage patterns of stop smoking medications in Australia, Canada, the United Kingdom, and the United States: findings from the 2006-2008 International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Jan; 8(1): 222–33.
6. Carson KV, Smith BJ, Brinn MP et al. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). *Nicotine Tob Res*. 2014 Nov; 16(11): 1495–502.
7. Ormston R, van der Pol M, Ludbrook A et al. quit4u: the effectiveness of combining behavioural support, pharmacotherapy and financial incentives to support smoking cessation. *Health Educ Res*. 2015 Feb; 30(1): 121–33.
8. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R et al. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev*. 2013; (8): CD002850.
9. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014 Jun; 19(2): 243–60.
10. Kasza KA, Cummings KM, Carpenter MJ et al. Use of stop-smoking medications in the United States before and after the introduction of varenicline. *Addiction*. 2015 Feb;110 (2): 346–55.
11. Stop smoking services | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. NICE; 2008 [cited 2016 Jul 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph10?UNLID=47742571120159665159>. Accessed: 2016-12-06. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6mYhS4rXm>)
12. Health USP, Clinical S, Guideline P. Special Articles Treating Tobacco Use and Dependence : 2008 Update Guideline Update : *Advances*. 2008; 1217–22.
13. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med*. 2008 Aug; 35(2): 158–76.
14. Oncken C, Gonzales D, Nides M et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1571–7.
15. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul; 24(7): 1931–41.
16. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1): 56–63.
17. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M et al. Effects of Varenicline and Bupropion Sustained-Release Use Plus Intensive Smoking Cessation Counseling on Prolonged Abstinence From Smoking and on Depression, Negative Affect, and Other Symptoms of Nicotine Withdrawal. *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2013 May 1; 70(5): 522.
18. Little MA, Ebbert JO. The safety of treatments for tobacco use disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(3): 333–41.
19. Sterling LH, Windle SB, Filion KB et al. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb;5(2).
20. Rausch R. [Abstinence rates among varenicline are highest]. *Med Monatsschr Pharm*. 2014 May; 37(5): 180–1.
21. Garrison GD, Dugan SE, Fiore M et al. Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*. Elsevier; 2009 Mar; 31(3): 463–91.
22. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev*. 2016; (5): CD006103.
23. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014 Sep 4; 109(9): 1414–25.
24. Savage RL, Zekarias A, Caduff-Janosa P. Varenicline and Abnormal Sleep Related Events. *Sleep*. 2015 Nov 20; 38(5): 833–7.
25. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R 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*. Elsevier; 2016 Jun; 387(10037): 2507–20.
26. Siahpush M, Shaikh RA, McCarthy M et al. Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation: findings from a national survey. *BMJ Open*. 2015 Jan; 5(1): e006229.
 27. Nides M, Oncken C, Gonzales D et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. Jan; 166(15): 1561–8.
 28. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*. 2007 Jun; 29(6): 1040–56.
 29. Windle SB, Filion KB, Mancini JG et al. Combination Therapies for Smoking Cessation: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. Elsevier; 2016 Sep; 0(0): 3754–832.
 30. Tseng T-Y, Krebs P, Schoenthaler A et al. Combining Text Messaging and Telephone Counseling to Increase Varenicline Adherence and Smoking Abstinence Among Cigarette Smokers Living with HIV: A Randomized Controlled Study. *AIDS Behav*. Springer US; 2016 Sep 7; 1–11.
 31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>. Accessed: 2016-10-17. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6lKkOzscN>)
 32. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. Smoking cessation treatment for COPD smokers: The role of pharmacological interventions. *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series*. 2013. p. 27–32.
 33. Van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016; (8): CD010744.
 34. Nakamura M, Oshima A, Ohkura M et al. Predictors of lapse and relapse to smoking in successful quitters in a varenicline post hoc analysis in Japanese smokers. *Clin Ther*. 2014 Jun 1; 36(6): 918–27.
 35. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir Med*. 2015 Nov; 109(11): 1416–22.