



resumen

Objetivo: Examinar críticamente la evidencia científica de las distintas estrategias de deshabituación tabáquica, con atención especial a los resultados de seguridad obtenidos en el reciente ensayo EAGLES. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada a Noviembre 2017 sobre terapia sustitutiva de nicotina, bupropión y vareniclina en MedLine y The Cochrane Library, ampliada a guías de práctica clínica, publicaciones de la International Society of Drug Bulletins, bases de datos de agencias reguladoras, datos estadísticos actualizados (Eurobarómetro) y otras fuentes complementarias de información. Por último, se contactó con los laboratorios GSK y Pfizer con objeto de recabar información específica del ensayo EAGLES. **Resultados:** Algunas estrategias no farmacológicas (consejo breve, apoyo intensivo) parecen mejorar las tasas de abstinencia, si bien la duración de los estudios es inferior al periodo habitual de recaídas. Las opciones farmacológicas consiguen abstinencias similares en los estudios comparativos de mayor seguimiento, proponiéndose de elección la terapia sustitutiva de nicotina por disponer de información más sólida en el largo plazo y un perfil de seguridad más aceptable. El ensayo EAGLES no ha identificado problemas neuropsiquiátricos vinculados a bupropión o vareniclina, aunque sus importantes limitaciones no permiten cerrar esta controversia. **Conclusiones:** Con independencia de la vía escogida para dejar de fumar, el fumador debe de conocer los grandes beneficios en salud que ello conlleva, así como el hecho de que una parte fundamental del éxito definitivo residirá en la fuerza de su determinación a conseguirlo.

FUMANDO ESPERO... ESTRATEGIAS PARA LA DESHABITUACION TABAQUICA

LUIS CARLOS SAIZ FERNÁNDEZ
Farmacéutico y Doctor en Ciencias de la Salud
Sección de Innovación y Organización
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea



ACCESO ABIERTO

«Dejar de fumar es la cosa más sencilla del mundo.
Lo sé porque lo he hecho miles de veces.»

MARK TWAIN (1835-1910)

Introducción

El abandono del hábito tabáquico es seguramente la decisión más inteligente, en términos de salud, que un fumador puede plantearse a lo largo de su vida. Para llegar a buen puerto se precisará del firme convencimiento previo por parte de la persona fumadora y también, en ocasiones, de la participación activa de administraciones y profesionales sanitarios plenamente comprometidos. La adicción al tabaco tiende a considerarse actualmente como una enfermedad crónica¹, reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Todo lo anterior hace que, especialmente en el ámbito de la atención primaria, nos encontremos ante un objetivo clave, un reto de primera magnitud.

Las dimensiones del problema son conocidas, aunque no por ello menos contundentes. El tabaco supone la principal causa evitable de muerte en España, con alrededor de 53.000 defunciones anuales en mayores de 35 años (15% del total) atribuibles a su consumo². Esto hace que la población fumadora presente una pérdida media de unos 14 años de vida, además de una merma significativa en la calidad de ésta³. El impacto en la salud de los numerosos compuestos químicos presentes en el tabaco es múltiple, relacionándose con casi un 90% de las muertes por cáncer de pulmón, un 60% de la mortalidad con origen pulmonar, un tercio de la mortalidad coronaria o diversas afecciones vinculadas al embarazo y el nacimiento. El perjuicio a los fumadores pasivos está bien establecido e incluso las últimas investigaciones siguen identificando nuevas implicaciones negativas, como por ejemplo su influencia en aumentar los casos de diabetes, tumores hepáticos y colorrectales, o el deterioro de la función inmunitaria⁴.

Rol activo de las administraciones públicas

Con el paso del tiempo, y a medida que las pruebas acerca de los graves perjuicios derivados del consumo de tabaco se han revelado inexcusables, los organismos e instituciones encargados de proteger la salud pública han propuesto medidas de intensidad creciente. Partiendo de los postulados defendidos por la OMS, en nuestro entorno destaca la Ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaquismo⁵, la cual limitó de forma importante la publicidad del tabaco y generalizó la prohibición de fumar en los espacios públicos⁶. Existe evidencia de que este

tipo de iniciativas promueve un descenso del consumo y beneficios en salud a la población, incluyendo a niños y mujeres embarazadas⁷, así como asmáticos y pacientes con EPOC. La situación de crisis económica también se postula como causa adicional del descenso en el consumo de cajetillas por habitante de los últimos años (Gráfico 1).

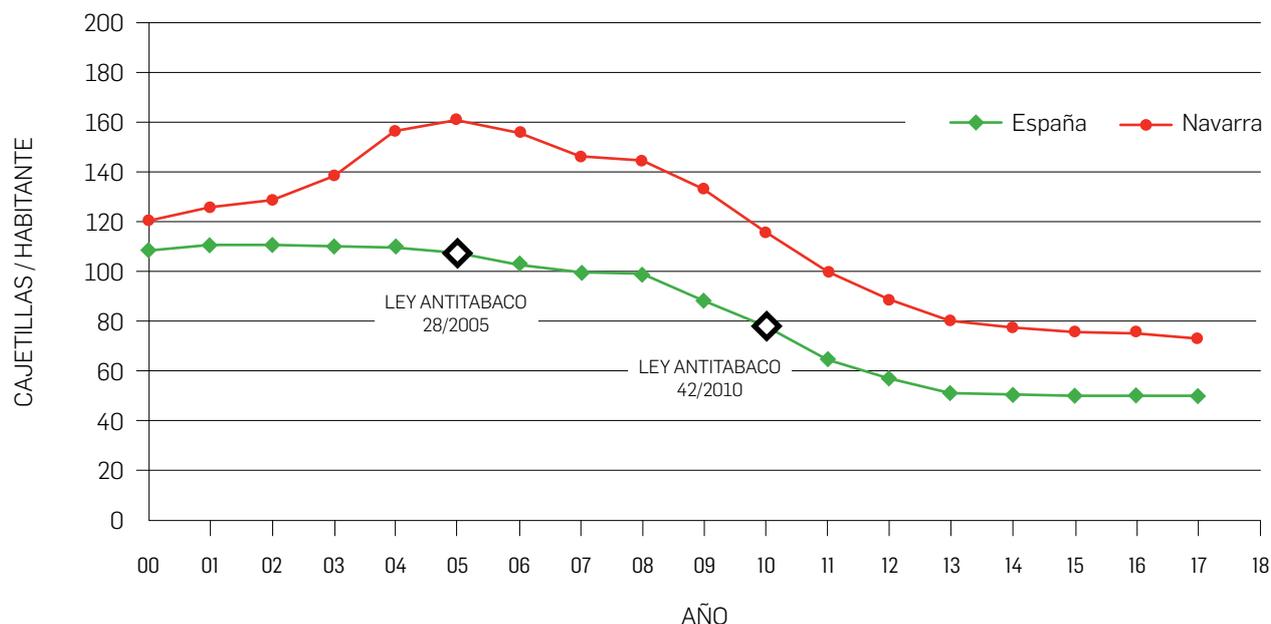
Por su parte, la Comunidad Foral de Navarra financia actualmente un intento de deshabituación tabáquica al año con varias opciones farmacológicas. Para ello se cumplimenta un formulario en la historia clínica y se solicita al fumador el compromiso de recibir apoyo psicológico individual o grupal complementario⁸. La efectividad del plan será evaluada tras dos años de desarrollo y se contrastará con la magnitud de los beneficios publicados previamente sobre este tipo de iniciativas⁹. En este escenario, el presente trabajo analizará la evidencia que sustenta a las distintas estrategias de deshabituación tabáquica, tanto en lo que respecta a beneficios como a los efectos adversos frecuentes y graves que pueden ser esperables.

Radiografía del hábito tabáquico

Según una reciente encuesta a ciudadanos europeos mayores de 14 años³, la mitad de la población española no ha fumado nunca, un 28% fuma actualmente (30% varones, 25% mujeres) y el restante 22% se considera ex-fumadora. La mayor proporción de fumadores se encuentra en personas de mediana edad y, atendiendo a criterios sociales, en aquellas con mayores dificultades económicas y menor nivel educativo. Los fumadores españoles consumen mayoritariamente cigarrillos en paquete, una media de 12 cigarrillos al día, con una mínima presencia de otros formatos especiales. La inmensa mayoría se inicia en el consumo antes de los 25 años, destacando el dato de que 1 de cada 6 fumadores comienza a fumar con menos de 15 años.

Si atendemos a las tendencias temporales, la reducción del hábito en varones en las últimas décadas ha sido más acusada que en las mujeres, llevando a acortar mucho la diferencia entre sexos¹⁰. En comparación con otros países europeos, la prevalencia de población fumadora en España se encuentra en la media europea, bastante por debajo de países como Grecia (37%) o Francia (36%), pero aún lejos de las mejores cifras de Suecia (7%) o Reino Unido (17%)³.

En Navarra los datos de prevalencia general son simila-

Gráfico 1. Evolución comparada de las ventas de cajetillas de 20 cigarrillos por habitante.

Nota: Los datos de 2017, tanto de España como de Navarra, se han calculado añadiendo una proyección del mes de diciembre (sin datos) suponiendo la misma variación que en diciembre de 2016.

res al porcentaje nacional¹⁰. La tendencia al descenso del consumo se ha confirmado también en la población más joven¹¹, con el dato llamativo de que el porcentaje de chicas fumadoras entre 14 y 17 años dobla al de chicos (20% vs 9%).

¿Quién, cuándo, cómo y por qué se está dejando de fumar?

De acuerdo con la fuente ya mencionada³, la media de edad en que los exfumadores consiguen su objetivo en España ronda los 40 años. Alrededor de un 85% afirma ser exfumador desde hace más de 2 años, situándose la media en 15 años de abstinencia. La mitad de los fumadores actuales ha tratado alguna vez de dejar de fumar, aunque sólo un 15% de éstos lo ha intentado en los últimos 12 meses. Aquellos con menor nivel educativo lo intentan menos y más tarde. En cualquier caso, del 28% de fumadores actuales en nuestro país, la mitad no ha intentado nunca abandonar este hábito de consumo. Entre los jóvenes navarros, las principales razones para querer dejar de fumar son los motivos económicos y las molestias sentidas a causa del tabaco¹¹.

En cuanto a las estrategias preferidas por la población fumadora a la hora de realizar un intento de deshabituación (Gráfico 2), España es el país de la Unión Europea con un mayor porcentaje de intentos (90%), exitosos o no, sin ayuda externa al propio fumador. Un 5% declaran haber utilizado el apoyo de cigarrillos electrónicos, un 3% la utilización de terapia sustitutiva de nicotina (TSN),

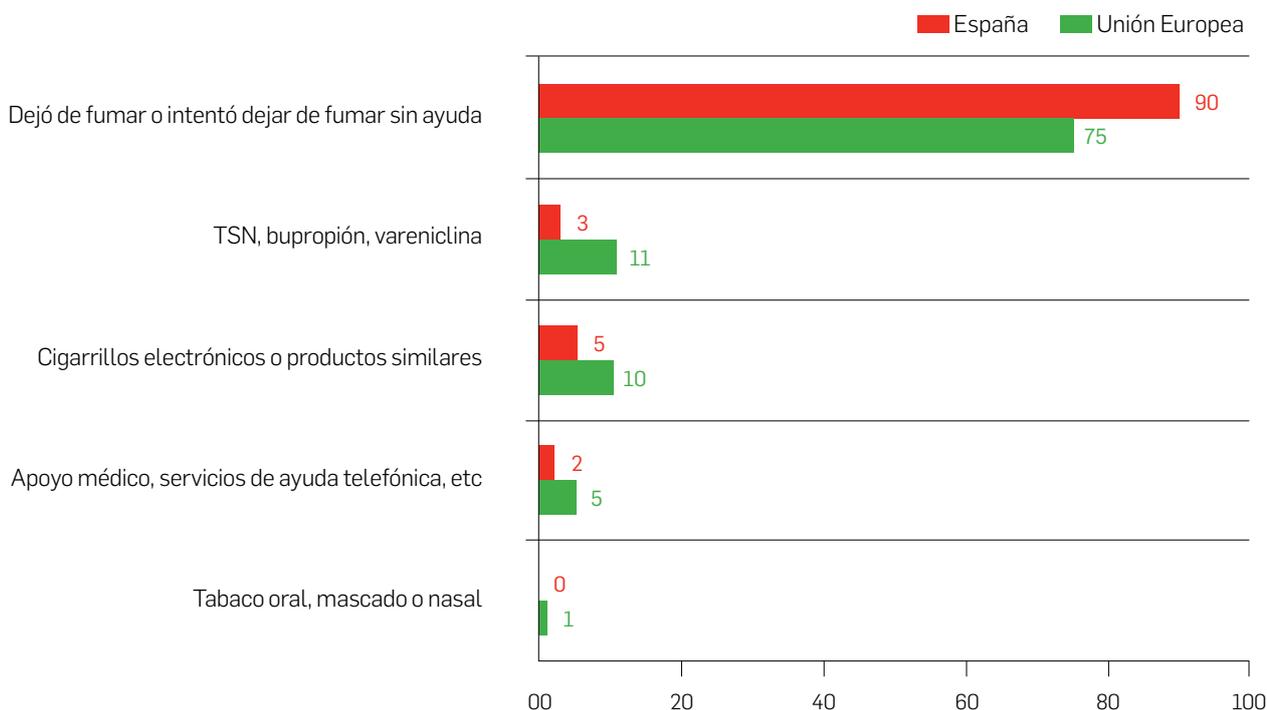
bupropión o vareniclina y el 2% restante un apoyo médico, sistemas de ayuda telefónica o páginas web. Cuando se analizan los factores vinculados al hecho de que un intento de deshabituación sea o no exitoso a largo plazo, los datos muestran que los intentos con éxito se realizaron sin ayuda con más frecuencia (78%) que quienes sufrieron recaídas (62%). No obstante, esta información hay que ponerla en su contexto, dado que ambas poblaciones podían diferir en características basales con incidencia en el resultado final. En este sentido, se observa por ejemplo que un mayor consumo de cigarrillos o un intento de abandono más reciente se relacionan con una mayor (aunque siempre minoritaria) búsqueda de ayudas externas.

Evaluación previa al tratamiento

Como hemos visto, un porcentaje significativo de fumadores desea dejar de fumar y por lo general lo intenta sin apoyo externo. En este sentido, los profesionales sanitarios pueden utilizar la denominada estrategia de "las 5 aes"¹² para convertir un contacto puntual con determinado paciente en una oportunidad de abordaje del hábito tabáquico. El proceso incluye 1) **averiguar** y registrar en la historia si fuma o no, 2) **aconsejar** siempre el abandono, 3) **acordar** un plan de acción en función de la disposición a hacer un intento, 4) **ayudar** activamente a quien lo desee, y 5) **acompañar** en el seguimiento.

Cuando la persona fumadora no desea dejar de fumar la intervención podrá tener un carácter motivacional, subrayando la relevancia de esta decisión, identificando

Gráfico 2. Método utilizado en los intentos de deshabituación tabáquica (%) con posibilidad de respuesta múltiple. Modificado de Ref. 3 (Eurobarómetro 2017).



barreras o resistencias y reiterando el mensaje con la periodicidad que se estime oportuno. Si fuera necesario, el test de Richmond aporta una sencilla vía para cuantificar el grado de motivación¹³.

También puede ser de interés valorar el grado de dependencia que presenta el fumador, bien a través del test de Fagerström o de su versión simplificada¹³. Ésta última consta de sólo dos preguntas, el número de cigarrillos consumidos al día y el tiempo transcurrido hasta el consumo del primer cigarrillo. Se ha comprobado que la correlación entre ambas variables es adecuada¹⁴.

En esta fase puede aparecer la duda de si es más conveniente plantear una fecha y dejar de fumar completamente o tiene sentido la disminución gradual de cigarrillos consumidos. Pues bien, mientras una revisión sistemática de 2012 no se decanta por un método en especial¹⁵, un ensayo más reciente parece encontrar en el cese total del consumo la estrategia más idónea¹⁶. En el mismo sentido, dos recientes estudios observacionales han concluido que la duración del hábito tabáquico se correlaciona mejor con la aparición de EPOC que la cantidad de cigarrillos fumados al año¹⁷ y que el exceso de riesgo de sufrir un evento cardiovascular es ya relevante en fumadores incluso a partir de consumos tan bajos como un cigarrillo al día¹⁸.

Abordaje no farmacológico

Las opciones no farmacológicas actualmente disponibles para dejar de fumar incluyen modalidades de diferente intensidad y contenido, las cuales pueden implementarse de forma aislada, combinada o junto a la farmacoterapia. La Colaboración Cochrane ha evaluado la aportación específica de muchas de estas estrategias, en su mayoría considerando la abstinencia a partir de los 6 meses de su implementación. Lamentablemente, este plazo resulta excesivamente corto a tenor del importante riesgo de recaída, como veremos más adelante:

Legislación antitabaco

Se ha descrito un elevado impacto en la salud a partir de medidas estructurales como son las leyes antitabaco ley 28/2005 y ley 42/2010, destacando la reducción de tasas de ingreso por infarto, cardiopatía isquémica o asma^{19,20}, y una menor exposición al humo del tabaco por parte de los no fumadores²¹. Ambas leyes han producido una reducción de la venta de cigarrillos por habitante y año del 55% en España y del 40% en Navarra, pero desde el año 2013 se aprecia una estabilización de las ventas (Gráfico 1).

Deshabituación sin ayuda

La mayoría de los estudios coinciden en que un 3-5% de los fumadores que dejan el hábito sin ningún apoyo permanecerán abstinentes a los 6 meses. Los escasos datos a 12 meses son coherentes con estos porcentajes²².

Consejo médico breve²³

Asumiendo una baja tasa de abstinencia sin ayuda, la intervención puntual en el contexto de una consulta médica inferior a 20 minutos (± 1 visita de seguimiento como máximo), podría incrementar estos porcentajes hasta llegar al 5-6% [17 estudios, RR=1,66 IC95% (1,42-1,94)]. Pese a que la magnitud del efecto es pequeña, la acción presenta un beneficio sustancial en comparación al esfuerzo invertido.

Apoyo intensivo individual²⁴ **o grupal**²⁵

Se entiende por apoyo individual intensivo la asistencia a una serie de contactos cara a cara con un profesional especializado y en un ámbito diferente al de la atención médica habitual. En estas condiciones la intervención intensiva fue algo más eficaz que una intervención breve [27 estudios, RR=1,57 IC95% (1,40-1,77)], lo que puede equivaler a un 7-9% de los fumadores abstinentes a los 6 meses. Las estrategias grupales no obtuvieron diferencias con relación a las individuales. En pacientes que también reciben TSN²⁶ se identificó un beneficio extra de pequeña magnitud en aquellos pacientes con apoyo de mayor intensidad [47 estudios, RR=1,17 IC95% (1,11-1,24)]. Una revisión sistemática halló beneficio al combinar farmacoterapia + apoyo intensivo frente a un consejo breve o apoyo menos intensivo [52 estudios, RR=1,83 IC95% (1,68-1,98)]²⁷. Por último, la adición de apoyo intensivo al abordaje farmacológico con TSN frente a un apoyo más limitado ha mostrado un incremento en la tasa de abstinencia en estudios a partir de 6 meses (24,0% vs 6,4%)²⁸.

Material de autoayuda²⁹

El material impreso no adaptado a las características de un determinado fumador es capaz de incrementar ligeramente las tasas de abstinencia en comparación a la ausencia de intervención [11 estudios, RR=1,19 IC95% (1,04-1,37)]. Cuando se utiliza un material adaptado la eficacia mejora, si bien el efecto continúa siendo pequeño (incrementos del 1% en la abstinencia a partir de 6 meses). Su combinación junto a otro tipo de intervenciones no parece aportar una mayor eficacia.

Apoyo telefónico³⁰ **o basado en internet**³¹

El apoyo telefónico ha mostrado una utilidad equivalente a otros apoyos intensivos, sobre todo cuando incluye varias llamadas y es proactivo desde los servicios de apoyo. Las intervenciones interactivas basadas en internet incluyeron estudios de abstinencia a partir de 4 semanas, por lo que son menos valorables.

Cigarrillos electrónicos

Son dispositivos electrónicos que generan un vapor susceptible de ser inhalado, incluyendo o no nicotina y aromas. Su utilización como ayuda para dejar de fumar es una posibilidad que atrae actualmente mucha atención por su perfil a priori menos nocivo que el del tabaco. Actualmente supone una línea de investigación prioritaria³². En España es una opción muy minoritaria aunque se encontraría por delante de las opciones farmacológicas, ligada sobre todo a la población más joven³. Recientemente se ha legislado acerca de la comercialización, requisitos de calidad y

El exceso de riesgo cardiovascular es relevante incluso consumiendo 1 cigarrillo al día

Se ha descrito un elevado impacto en la salud a partir de medidas estructurales como las leyes antitabaco

seguridad en estos productos³³. Una revisión sistemática ha apuntado a una cierta eficacia en abstinencia frente a placebo, si bien la mayor parte de estudios eran observacionales³⁴. Entre las dudas planteadas se encuentran la pobre regulación legislativa y la falta de evidencia en seguridad a largo plazo, el riesgo de emplearse como puerta de entrada al hábito tabáquico, un hipotético uso dual junto al cigarrillo tradicional o la vuelta a la normalización del hábito³⁵.

Otras intervenciones³⁵

Estrategias como la actividad física o las 'vacunas' anti-nicotina no han mostrado hasta ahora un efecto directo en las tasas de deshabituación. Las técnicas de mindfulness están siendo exploradas en la reducción de síntomas de retirada y deseo intenso de fumar (*craving*), con resultados aún poco consolidados.

Adicionalmente, otra alternativa disponible para tratar de incrementar las tasas de deshabituación y, en último término, mejorar los resultados en salud de la población fumadora, es la utilización de fármacos con dicha indicación. En España son tres las opciones actuales: TSN, bupropión y vareniclina. A continuación se resumen algunos aspectos generales y de modo de empleo. No obstante, en caso necesario se recomienda consultar la correspondiente ficha técnica para una información más detallada.

Terapia sustitutiva de nicotina

Se trata de la administración de nicotina en dosis decrecientes por una vía distinta al consumo del cigarrillo, de forma que la cantidad sea suficiente para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia y se consiga, en último término, la deshabituación completa¹³. En España se hallan comercializadas cuatro presentaciones: parches, chicles, comprimidos e inhalador bucal³⁶.

Parches transdérmicos³⁷

Son productos adhesivos capaces de liberar nicotina a través de la piel. Se aplican en una zona limpia, seca, de piel sana y sin vello, colocando al día siguiente un nuevo parche en una localización distinta. Actualmente se dispone de parches de 16 horas, para uso mientras el usuario está despierto, y de 24 horas. Ambas opciones disponen de varias dosis que permiten graduar la liberación de nicotina a lo largo del tratamiento, habitualmente no superior a 12 semanas. Esta presentación permite la administración sostenida de nicotina, facilitando la adherencia al tratamiento.

Chicles³⁸

Son piezas de goma de mascar que incluyen 2 mg o 4 mg de nicotina, a escoger en función del grado de dependencia. En monoterapia la duración del tratamiento recomendada en ficha técnica es entre 3 y 6 meses, utilizándose al sentir la necesidad de fumar hasta un máximo de 15 chicles diarios de 4 mg o 25 chicles diarios de 2 mg. Al ser masticadas, las piezas liberan la nicotina, la cual será absorbida con rapidez a través de la mucosa bucal. La nicotina que se traga con la saliva, se inactiva y puede causar molestias gástricas. Lo correcto es masticar lentamente hasta que se nota un sabor intenso o picante, para en ese momento dejar el chicle entre la encía y la pared bucal. Cuando el sabor desaparece, debe reiniciarse otro ciclo de masticación. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de bebidas ácidas, como café o refrescos, pues pueden interferir en la absorción de la nicotina.

Comprimidos para chupar³⁹

Se comercializan en un rango de dosis que va de 1 mg a 4 mg. El plazo máximo de uso también es de 6 meses, con un máximo de 30 diarios para la dosis más baja y 15 diarios para la dosis más alta. Los comprimidos se deben chupar hasta detectar un sabor fuerte para luego parar, de modo similar a los chicles, y reiniciar de nuevo. El resto de consideraciones son compartidas con los chicles medicamentosos.

Inhalador bucal⁴⁰

Permite una liberación rápida de nicotina, al igual que los chicles y comprimidos. La presentación disponible en España permite un máximo de 4 pulverizaciones por hora hasta un máximo de 16 horas diarias de uso. La pulverización se realiza dentro de la boca, sin inhalación simultánea para evitar la entrada del fármaco en el tracto respiratorio.

Para su evaluación en la práctica, lo ideal sería contar con datos que avalaran la utilización de las diferentes estrategias, farmacológicas o no, en términos de resultados en salud (reducción de la mortalidad, eventos cardiovasculares, tumores, etc.). Sin embargo la realidad es mucho más modesta⁴¹, obteniéndose información de tasas de deshabituación tabáquica conseguidas en diferentes horizontes temporales. La mayor parte de estudios y revisiones sistemáticas consideran un plazo de 6 meses como el mínimo necesario para acreditar eficacia, aunque esta visión parece claramente insuficiente a la luz de los

Aunque la magnitud del efecto es pequeña, el consejo breve es beneficioso en comparación al esfuerzo invertido

La TSN es el fármaco de elección por su eficacia más consistente a largo plazo y un perfil de seguridad más aceptable

criterios establecidos por la propia Agencia Europea del Medicamento⁴². Por ello, asumiremos la prioridad de la abstinencia continua frente a la estimación puntual y el plazo de 1 año como el mínimo exigido para que el dato de eficacia sea relevante.

¿Qué eficacia podemos esperar de la TSN?

Una revisión sistemática de 2012 que incluye más de 20.000 pacientes con seguimientos prolongados establece la superioridad sobre placebo a los 12 meses de seguimiento, tanto de los parches de nicotina [21 estudios, RR=1,51 IC95% (1,35-1,70)] como de los chicles [32 estudios, RR=1,43 IC95% (1,31-1,56)]. En términos absolutos se atribuye un 14-16% de abstinentes con la TSN frente al 9-10% de aquellos que recibieron placebo²⁸. El resto de resultados estimados informan sobre abstinencias más cortas, a partir de 6 meses. Al comparar distintos tratamientos activos, no se hallaron diferencias entre los parches de 16 y 24 horas. Por el contrario, sí se encontró mayor tasa de abstinencia en los chicles de 4mg frente a los de 2mg [5 estudios, RR=1,43 IC95% (1,12-1,83)] y en la terapia combinada de dos presentaciones de TSN frente a una sola modalidad [9 estudios, RR=1,34 IC95% (1,18-1,51)]. No obstante, un estudio posterior no ha podido confirmar la utilidad de esta administración combinada⁴³ y es preciso saber que ninguna combinación de terapias farmacológicas para la deshabituación tabáquica presenta el aval de las fichas técnicas autorizadas por la autoridad sanitaria.

En términos de eficacia comparativa con bupropión, la citada revisión sistemática no encontró diferencias entre ambas opciones²⁸. En los escasos estudios donde la TSN se ha comparado con vareniclina de forma directa y en se-

guimientos prolongados^{43,44} las tasas de abstinencia han rondado el 20-25% sin constatarse tampoco diferencias subrayables. El estudio EAGLES (45), que será descrito con mayor detalle en un apartado posterior, sí detectó diferencias estadísticamente significativas a favor de vareniclina (22% vs 16%), si bien los seguimientos máximos se redujeron a sólo 6 meses.

Amplia experiencia de uso y resultados a muy largo plazo

Visto todo lo anterior, es necesario contextualizar estos datos desde una óptica más amplia. La TSN se utiliza para dejar de fumar desde hace varias décadas, con un conocimiento más exhaustivo de su comportamiento a largo plazo que el de otras alternativas. En este sentido se dispone de un interesante metanálisis⁴⁶ que agrupó estudios con seguimientos de 2 a 8 años. A pesar de la clara mayor eficacia relativa de la TSN frente a placebo [OR=1,99 IC95% (1,50-2,94)] se observó que, a largo plazo, la tasa de abstinencia inicialmente calculada disminuía por las recaídas. Concretamente las tasas de abstinencia a 6-12 meses pasarían, en el caso de la TSN, del 15% al 11% y en el caso del placebo del 7% al 4%. Por otro lado, los ensayos clínicos de deshabituación tabáquica están muy mayoritariamente promovidos y financiados por la industria farmacéutica, lo que también tiene un impacto comprobado en los resultados⁴⁷. Estos hechos deberían ser considerados a la hora de valorar en su justa medida lo que las terapias farmacológicas pueden ofrecer en entornos de vida real y ayudar a interpretar las conclusiones de futuros estudios⁴⁸.

Por otro lado, no se han identificado estudios bien planteados acerca de cuál debería ser la terapia de elección tras un fracaso previo con TSN, lo que implica que bupropión y vareniclina no han acreditado en esta situación ser superiores a la apuesta por un nuevo intento con los sustitutos de nicotina.

Una terapia con seguridad aceptable

Los efectos adversos ligados al uso de la TSN son, por lo general, leves y transitorios³⁷⁻⁴⁰. Con la terapia oral puede experimentarse dolor mandibular, hipo o molestias locales en el lugar de absorción, como irritación de la mucosa oral. Los parches pueden provocar picor y eritema.

Los efectos sistémicos suelen recordar a los derivados de la nicotina inhalada, pero más leves debido a la menor concentración alcanzada en sangre. Destacan las molestias gástricas, alteraciones del sueño, palpitaciones, cefalea, náuseas, mareos, sudoración, mialgias o nerviosismo. En ocasiones no es sencillo distinguir una reacción adversa de una manifestación derivada del propio síndrome de abstinencia a la nicotina. Por último, es importante prestar atención a la posibilidad de intoxicaciones accidentales en niños que acceden por un descuido al fármaco.

Tras un fracaso previo con TSN, no hay evidencia de que bupropión o vareniclina sean superiores a otro intento con TSN

Por todo lo anterior y las características del resto de opciones farmacológicas, que analizaremos a continuación, la terapia de TSN sería de elección (Figura 2). También en adolescentes³⁵ y en mujeres embarazadas, si bien en este último caso su eficacia no es del todo concluyente y se preferiría la presentación de chicles o comprimidos^{49,50}. La TSN también podría utilizarse para reducir el consumo de cigarrillos, incrementando la probabilidad de una deshabituación completa, pero lamentablemente la calidad de esta evidencia es baja⁵¹.

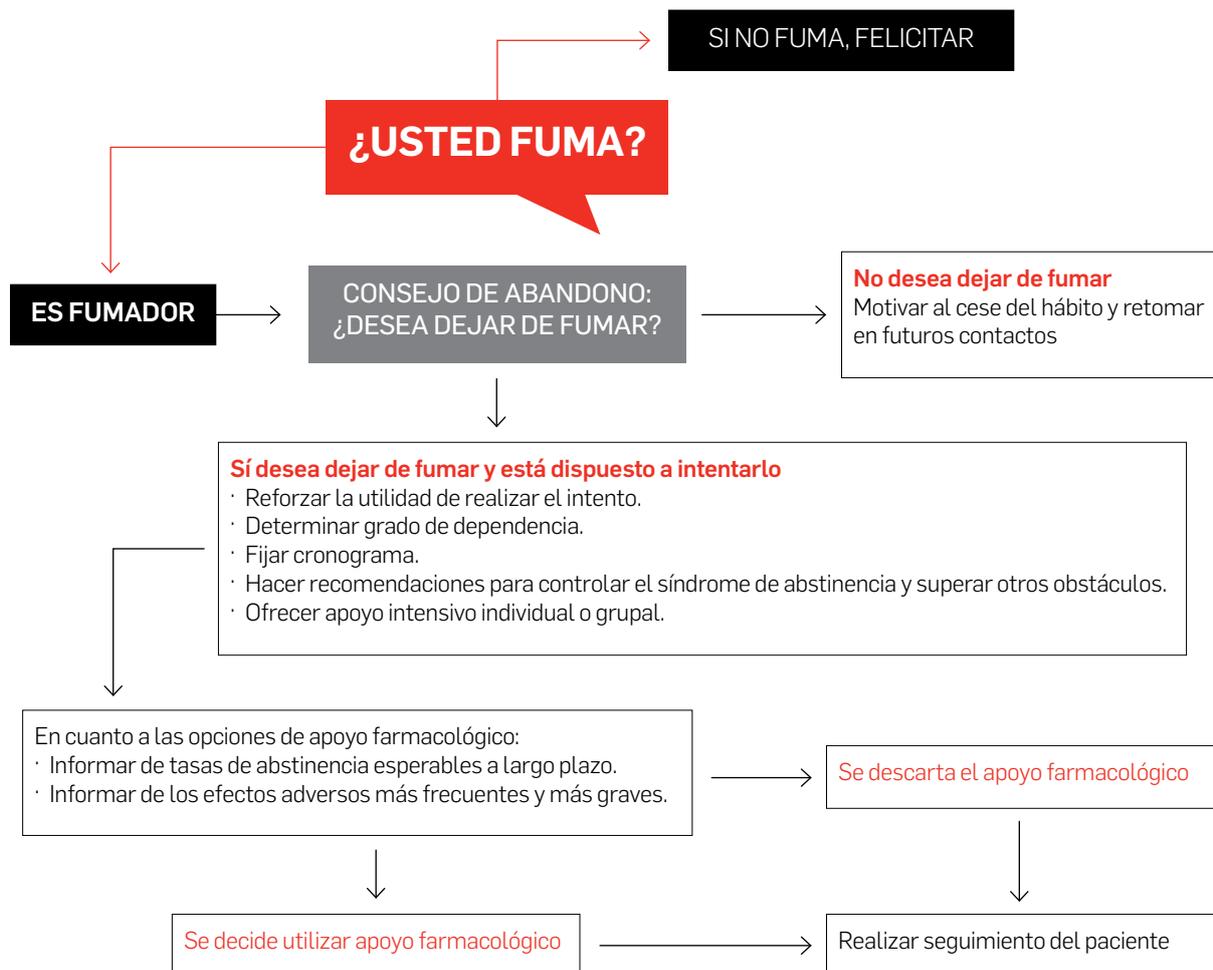
Bupropión

Este fármaco con propiedades anfetamínicas se comercializó inicialmente como antidepresivo. Desde el año 2000 existen en España presentaciones con la indicación de deshabituación tabáquica. La dosis de mantenimiento es de 150mg cada 12 horas para una duración habitual del tratamiento de entre 7-9 semanas⁵². Se permite fumar durante las dos primeras semanas de tratamiento y debe ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática.

Una revisión sistemática de 2014 incluyó 10.000 pacientes con seguimientos a 12 meses. En ella se muestra la superioridad de bupropión sobre placebo [27 estudios, RR=1,59 IC95% (1,44-1,76)], lo que se traduce en un 19% de abstinentes con bupropión frente al 11% con placebo⁵³. Cuando se compara con otras terapias farmacológicas en estudios más cortos, no se identifican diferencias frente a la TSN^{28,53} a diferencia de lo que ocurre frente a vareniclina [4 estudios, RR=0,68 IC95% (0,56-0,83)]. En este análisis, la tasa de abstinencia a 6 meses fue del 15% para bupropión y 22% para vareniclina.

Finalmente hay que indicar que, en el caso de la revisión sobre bupropión⁵³, el primer autor declaró haber recibido pagos de varias compañías farmacéuticas relacionadas con la deshabituación tabáquica. Posteriormente la política de Cochrane sobre conflicto de interés se ha reforzado y en las revisiones actuales ya no se permite esta situación.

Figura 2. Esquema general de intervención en atención primaria ante un paciente fumador. Adaptado de recomendaciones del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (Ref. 2)



Una terapia con seguridad controvertida

Entre las reacciones adversas frecuentes con bupropión se encuentran las reacciones de hipersensibilidad de tipo cutáneo, alteraciones gastrointestinales, boca seca, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor o mareo⁵².

Otros aspectos de mucha menor frecuencia a los que es preciso prestar atención son el aumento de la presión arterial, en ocasiones grave, o la incidencia de convulsiones, que con este fármaco se produce en aproximadamente 1 de cada 1000 sujetos tratados y se agrava con el abuso concomitante de alcohol. También se han notificado casos de neonatos con malformaciones cardiovasculares congénitas tras el tratamiento con bupropión de mujeres gestantes, sobre todo en el primer trimestre de embarazo^{52,54}. Varios estudios observacionales llevados a cabo para confirmar o descartar esta relación presentan resultados discordantes.

Por último hay que destacar los casos notificados de síntomas neuropsiquiátricos graves, tales como hostilidad, agitación, depresión e ideación y comportamiento suicida⁵²,

sospecha que comparte con vareniclina. Desde que la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense incluyó en 2009 una advertencia relativa a estos efectos adversos en la información oficial de ambos medicamentos⁵⁵, se han sucedido los análisis que tratan de arrojar luz sobre este asunto. El estudio EAGLES⁴⁵ sólo ha motivado la retirada parcial de dicha alerta, dado que la advertencia de riesgo de ideación y conducta suicida se mantiene vigente para todos los antidepresivos, incluido bupropión⁵⁶. Se espera que ciertas investigaciones en marcha aporten nuevas evidencias en un futuro próximo⁵⁷.

Vareniclina

El fármaco de más reciente comercialización en España para la deshabituación tabáquica (2007) es vareniclina, un agonista parcial de los receptores nicotínicos. Se postula que esta característica permite aliviar los síntomas del *craving* al tiempo que disminuye la recompensa derivada de fumar. La duración de tratamiento recomendada es de 12 semanas, realizando escalada de dosis la primera semana hasta alcanzar 1mg cada 12 horas. En caso de

insuficiencia renal es necesaria una reducción de dosis y, al igual que con bupropión, se permite fumar durante las dos primeras semanas de tratamiento⁵⁸.

Los principales datos de eficacia global proceden de una revisión sistemática actualizada en 2016⁵⁹. La abstinencia sostenida a los 12 meses de los pacientes tratados con vareniclina casi triplica la alcanzada con placebo y, como se comentó anteriormente⁵³, también supera en un 50% la de bupropión (22% vareniclina, 15% bupropión, 9% placebo). En relación a la comparación con la TSN, esta revisión no aporta información adicional a la ya descrita en el apartado correspondiente.

Un aspecto muy relevante cuando se busca un éxito duradero en pacientes reales es conseguir frenar las frecuentes recaídas. Desafortunadamente no se ha demostrado la existencia de estrategias especialmente efectivas. Una revisión Cochrane⁶⁰ cita un estudio de prevención de recaídas con vareniclina que obtuvo diferencias estadísticamente significativas frente a placebo [RR=1,18 IC95% (1,03-1,36)]. Sin embargo es preciso tener en cuenta que todos los sujetos eran respondedores del fármaco, la abstinencia basal era corta (12 semanas), se requerían 24 semanas de tratamiento global y la magnitud del efecto obtenido al final del periodo de seguimiento fue escasa. Por otro lado, cabe destacar que el primer autor de la revisión sistemática participó también como autor en el citado estudio. Sorprendentemente, la revisión no advierte de que éste fue financiado por Pfizer, fabricante de vareniclina.

Otra terapia (y van dos) con debate de seguridad

El efecto adverso más frecuente de vareniclina son las náuseas, experimentadas por alrededor del 30% de los sujetos que la toman, el cual trata de moderarse mediante la titulación de dosis. Otras reacciones adversas habituales son insomnio y sueños anormales, cefalea, mareo, vómitos y otras alteraciones gastrointestinales⁶¹.

Cuando fijamos la atención en los eventos raros pero de mayor importancia las dudas aparecen. La revisión sistemática previamente citada⁵⁹ informa de que, en comparación con placebo, vareniclina presenta un exceso del 25% en eventos adversos graves [29 estudios, RR=1,25 IC95% (1,04-1,49)]. Esta variable, científicamente aceptada como la más idónea a la hora de integrar todos los eventos adversos más relevantes que pueden ocurrirle a un paciente, se calificó como de alta calidad de evidencia e incluía, entre otros, episodios de infecciones, tumores o lesiones graves. A pesar de que los autores de los ensayos declararon que probablemente no estaban relacionados con el tratamiento, no se debe olvidar que la información procede de ensayos aleatorizados y controlados, donde el concurso de otros factores externos al tratamiento se minimiza al máximo.

Las limitaciones del ensayo EAGLES no resuelven las dudas sobre seguridad neuro-psiquiátrica con vareniclina y bupropión

Un segundo aspecto controvertido tiene relación con la seguridad cardiovascular. En 2011 se publicó un metanálisis con 14 estudios y más de 8000 pacientes⁶² que atribuye a vareniclina una tasa de eventos cardiovasculares relevantes pequeña en términos absolutos (1,06% con vareniclina frente a 0,82% con placebo) pero superior estadísticamente a placebo [OR=1,72 IC95% (1,09-2,71)]. Este trabajo recibió críticas por el tipo de análisis estadístico realizado.

Para tratar de aclarar esta cuestión, la FDA solicitó a Pfizer que realizara otro metanálisis donde se evaluara la seguridad cardiovascular de vareniclina⁶³. El estudio comisionado se publicó en 2013, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la seguridad cardiovascular^{63,64}. A pesar de que un tercer metanálisis tampoco halló un riesgo superior con vareniclina⁶⁵, la controversia no ha podido resolverse definitivamente. Las distintas revisiones difieren sustancialmente en su diseño⁶⁶ y recientemente se ha publicado un nuevo estudio observacional que vuelve a sugerir un exceso de riesgo cardiovascular con vareniclina⁶⁷.

Por otro lado y desde otra perspectiva, se acepta con normalidad el que una agencia reguladora encargue al fabricante de un medicamento la realización de una prueba que, de resultar negativa, probablemente condene dicho producto al fracaso comercial. En este sentido deberíamos ser capaces de encontrar vías más razonables para dilucidar este tipo de incertidumbres, por ejemplo a través de la participación de institutos de investigación independientes.

Eventos adversos neuropsiquiátricos: una década agitada

Al igual que bupropión, vareniclina también ha sido un fármaco sospechoso de provocar síntomas neuropsiquiátricos de importancia, tales como depresión, alteraciones del comportamiento, agitación e ideación y comportamiento suicida. En 2007 la FDA alertó por primera vez sobre esta potencial asociación, añadiendo dos años después a la información oficial del producto su advertencia de

seguridad de mayor relevancia (*Black Box Warning*)⁶⁸. Las sospechas procedían de un importante número de notificaciones espontáneas sobre vareniclina^{69,70}, una fuente de datos a tener en cuenta como generadora de hipótesis pero siempre necesitada de confirmación.

A lo largo de estos años se han sucedido los trabajos relacionados con este tema, dos de ellos comisionados por la propia FDA, en su mayoría diseñados como estudios retrospectivos de cohortes o revisiones de ensayos previamente publicados. En términos generales, estos estudios no han encontrado un vínculo entre el fármaco y este tipo de reacciones adversas⁵⁹.

En este contexto, restaba por conocer el resultado de otra iniciativa de la FDA, un gran ensayo clínico solicitado a la compañía comercializadora de vareniclina que evaluara su seguridad en población con y sin patología psiquiátrica previa. A continuación se presenta el análisis detallado de este estudio.

Descripción del ensayo EAGLES

La información considerada para la elaboración de este informe procede de la publicación principal del ensayo EAGLES en *The Lancet*, el 22 de abril de 2016⁴⁵. Excluyendo la concisa y poco manejable información presente en *ClinicalTrials.gov* (NCT01456936), no conocemos que se haya publicado el protocolo del estudio y sólo es posible obtener un breve resumen del Clinical Study Report (CSR)⁷¹.

A lo largo de 2017 se contactó con GSK y Pfizer, co-financiadores del estudio, para obtener estos dos documentos, así como información anonimizada a nivel de paciente que permitiera contrastar los resultados comunicados. Tras varios meses de espera, Pfizer nos solicitó el envío de un plan de análisis estadístico como requisito previo a que nuestra petición fuera evaluada. Dado que el retraso acumulado no hacía ya viable la elaboración de ese plan estadístico, se propuso recibir únicamente el protocolo y el CSR, ambos documentos a nuestro juicio susceptibles de conocimiento público sin necesidad de requisitos adicionales. Lamentablemente no se ha recibido una respuesta del fabricante en uno u otro sentido.

Pregunta principal de investigación

En personas fumadoras con trastornos psiquiátricos estables y en aquellas sin patología psiquiátrica, ¿presentan vareniclina y bupropión una tasa de eventos adversos neuropsiquiátricos diferente a placebo?

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego y triple enmascaramiento, con duración de 12 semanas de tratamiento más 12 semanas adicionales de seguimiento.

Deben investigarse los factores que han permitido a muchos ex-fumadores alcanzar éxito duradero sin apoyo farmacológico

Emplazamiento

140 centros de 16 países. En orden decreciente por número de centros participantes, destaca Norteamérica (principalmente Estados Unidos), varios países europeos, Latinoamérica, África (sólo Sudáfrica) y Oceanía.

Criterios de inclusión y exclusión

Se reclutaron pacientes adultos, fumadores de al menos 10 cigarrillos diarios y motivados para dejar de fumar. En la cohorte psiquiátrica se incluían pacientes estables con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, ansiedad o trastorno de la personalidad. Entre las principales razones de exclusión se establecieron varias patologías de la esfera mental distintas a las previamente mencionadas, abuso de sustancias, sujetos con comportamiento autolesivo y riesgo basal de suicidio, riesgo de convulsiones, EPOC grave o enfermedad cardiovascular reciente.

Intervención

Entre noviembre de 2011 y enero de 2015 se aleatorizaron 8.144 participantes, 4.116 en la cohorte psiquiátrica y 4.028 en la no psiquiátrica. En ambas cohortes los sujetos asignados se distribuyeron en proporción 1:1:1:1 a cuatro brazos de tratamiento: vareniclina 1mg/12 horas, bupropión 150mg/12 horas y parches de nicotina 21mg/24 horas con reducción gradual de dosis o placebo.

Variables de resultado

La variable principal fue una variable combinada de 16 síntomas neuropsiquiátricos, basada en los casos notificados en fumadores que habían utilizado vareniclina y bupropión. Cada síntoma se clasificaba como leve, moderado o grave en función del grado de afectación estimada, a excepción de cuatro síntomas (ansiedad, depresión, hostilidad y sensación anormal), que siempre fueron considerados graves. Las variables secundarias incluían, entre otros, el total de eventos adversos calificados como graves y el resultado de cada síntoma de forma individual. Los datos de seguridad cardiovascular aún no han sido publicados y los de eficacia han sido comentados con anterioridad.

Tamaño de muestra

Se asumió una tasa para el grupo placebo de eventos neuropsiquiátricos del 3,5% en la cohorte no psiquiátrica y del 7% en la psiquiátrica. Se estimó un tamaño de muestra de

2.000 sujetos por grupo de tratamiento para detectar un incremento del 75% en la tasa de eventos neuropsiquiátricos. Los análisis de seguridad se realizaron teniendo en cuenta la población tratada del estudio.

Resultados

Un 79% de la cohorte no psiquiátrica y un 74% de la psiquiátrica completaron el estudio. De ésta última, hasta un 71% cumplían criterios de trastorno del estado de ánimo, un 19% mostraban ansiedad, un 9% algún trastorno psicótico y el 1% restante un trastorno de la personalidad. No se encontraron diferencias en la incidencia global de eventos neuropsiquiátricos para los cuatro grupos de tratamiento (vareniclina 4,0%; bupropión 4,5%; TSN 3,9%; placebo 3,7%). Se detectaron más eventos neuropsiquiátricos en la cohorte psiquiátrica (5,8%) que en la no psiquiátrica (2,1%) (Tabla 1). El porcentaje de eventos neuropsiquiátricos graves fue más bajo en la cohorte no psiquiátrica y no varió en función del tipo de tratamiento. Atendiendo a los porcentajes registrados de cada síntoma, únicamente destacaron los sueños anormales como aquellos con mayor incidencia en los grupos de vareniclina y TSN en comparación al de placebo.

Conclusión de los autores

El estudio no mostró un incremento significativo de los eventos adversos neuropsiquiátricos atribuibles a vareniclina o bupropión, en comparación con la TSN o placebo.

Evaluación crítica del ensayo EAGLES

Como se ha indicado previamente, el ensayo EAGLES se llevó a cabo por indicación de la FDA y el diseño final del estudio presentado por las compañías farmacéuticas contó con el visto bueno de dicha agencia reguladora.

Conflictos de interés

El ensayo EAGLES ha sido co-financiado por Pfizer, compañía fabricante de vareniclina, y GSK, comercializadora de bupropión. De los diez autores firmantes seis son empleados de ambas compañías y los otros cuatro

son clínicos de diversas universidades, declarando todos ellos relaciones financieras con dichas corporaciones⁴⁵. En concreto, el primer autor ha recibido de Pfizer pagos crecientes desde el año 2013 (2.030 \$), pasando por 2014 (6.890 \$), 2015 (17.345 \$) y 2016 (52.685 \$)⁷². Otro de los investigadores procedente de un entorno académico firmó también, mientras se desarrollaba el ensayo, la revisión sistemática Cochrane sobre prevención de recaídas en deshabituación tabáquica⁶⁰.

Por último, según informa la publicación, los análisis estadísticos fueron realizados por empleados de ambas compañías farmacéuticas, uno de ellos con acciones de la empresa. Como puede comprobarse, a pesar de que los técnicos de la FDA tuvieron la oportunidad de revisar el conjunto de los datos, fueron otros agentes quienes controlaron fases clave en el desarrollo del ensayo clínico. No parece la actitud más prudente, máxime cuando el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) había denunciado ya una posible conducta impropia de este laboratorio en la comunicación de notificaciones a la agencia reguladora^{70,73}.

Duración del estudio insuficiente

El diseño del ensayo EAGLES establece 3 meses como tiempo de seguimiento tras el tratamiento farmacológico. Esta decisión contrasta vivamente con las recomendaciones oficiales de la EMA, donde se aconsejan periodos de seguimiento de 6-12 meses al explorar eventos adversos de naturaleza psiquiátrica⁴².

Variable principal insuficientemente calibrada

La arquitectura del ensayo pivota alrededor de esta variable, aquella para la que se determina el tamaño de la muestra y cuyos resultados obtenidos pueden aceptarse con mayor grado de certeza. En este sentido, el ensayo EAGLES adoptó como variable principal un estimador diseñado por el propio laboratorio fabricante de vareniclina⁷⁴ y no validado previamente. La incidencia de los eventos neuropsiquiátricos se establecía a través de una entrevista semiestructurada con 25 preguntas llevada a cabo por un grupo de entrevistadores, a lo que se añadía el juicio necesariamente subjetivo acerca de su severidad.

Tabla 1. Resultados de la variable principal (eventos adversos neuropsiquiátricos) en el ensayo EAGLES.

| | Eventos (n) | Total (n) | RAR (% [IC 95%]) |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| COHORTE NO PSIQUIÁTRICA | | | |
| TSN / Placebo | 25 / 24 | 1006 / 999 | [-0,21 (-1,54 a 1,12)] |
| Bupropión / Placebo | 22 / 24 | 989 / 999 | [-0,08 (-1,37 a 1,21)] |
| Vareniclina / Placebo | 13 / 24 | 990 / 999 | [-1,28 (-2,40 a -0,15)] |
| COHORTE PSIQUIÁTRICA | | | |
| TSN / Placebo | 53 / 50 | 1016 / 1015 | [0,37 (-1,53 a 2,26)] |
| Bupropión / Placebo | 68 / 50 | 1017 / 1015 | [1,78 (-0,24 a 3,81)] |
| Vareniclina / Placebo | 67 / 50 | 1026 / 1015 | [1,59 (-0,42 a 3,59)] |

RAR = Reducción absoluta del riesgo.

Por poner un ejemplo, tomando el caso del síntoma 'hostilidad', llama la atención que no se detectara ni un solo caso grave entre los 2.000 sujetos asignados a recibir placebo, o lo que es lo mismo, expuestos a un completo síndrome de abstinencia sin ayuda farmacológica tras la fecha establecida para dejar de fumar. En definitiva, esta elección arroja dudas sobre si dicha variable combinada era o no capaz de capturar la información deseada con la precisión y fiabilidad necesaria⁷³.

Falta de potencia estadística

Es conocido que el diseño de un ensayo clínico no suele ser el más propicio para identificar reacciones adversas de baja incidencia, dado el siempre limitado número de participantes y el relativamente corto periodo de seguimiento permitido. En el caso del estudio EAGLES, su potencia estadística está calculada para poder descartar eventos neuropsiquiátricos de intensidad moderada a grave según un riesgo relativo de 1,75 para vareniclina frente a placebo⁷⁵. Sin embargo, eventos adversos como la ideación suicida son esperables con mucha menor frecuencia⁷³. Esto hace que la ausencia de diferencias hallada entre los distintos brazos de tratamiento no aporte información verdaderamente útil en relación a los verdaderos órdenes de magnitud en que aparecen estas graves reacciones adversas⁷⁶. A la vista de los eventos registrados de ideación suicida en la cohorte psiquiátrica, queda la duda de si una mayor potencia hubiera puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas además de clínicamente relevantes⁷⁶.

Limitaciones a la validez externa

Los propios criterios de exclusión del estudio señalan poblaciones a las cuales no es posible generalizar los presentes resultados. Entre ellas cabe destacar pacientes de patologías psiquiátricas con situación inestable o aquellos con un alto riesgo de suicidio⁴⁵. La investigación futura debería contemplar esta tipología de paciente con objeto de garantizar un adecuado balance riesgo-beneficio también en esta población con situación más compleja⁷⁶. Así mismo, algunos métodos de reclutamiento están dirigidos a una población muy definida, poco representativa del fumador medio. También hay que contar con el hecho de que se excluían los fumadores leves, con menos de 10 cigarrillos al día.

Informes oficiales de la FDA

Una vez finalizado el estudio EAGLES, la FDA organizó una reunión para decidir acerca de la supresión o mantenimiento de la importante advertencia de seguridad (Black Box Warning) incluida en la información oficial de vareniclina. Como resultado de esta discusión, y a pesar de que voces como el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) abogaban por lo contrario⁷³, finalmente se decidió dejar sin efecto la medida tras una ajustada votación, 10 votos frente a 9⁵⁶. No obstante fueron muchas las debilidades del estudio mencionadas tanto por los técnicos de la FDA como por los miembros del comité con derecho a voto: imprecisión en la información recogida de algunos eventos, subestimación de la gravedad y problemas de

codificación, importante heterogeneidad no explicada de la tasa de eventos neuropsiquiátricos en función del centro investigador, así como las ya citadas falta de validación de la variable principal y potencia estadística insuficiente^{75,76}. De hecho, es preciso subrayar que la ficha técnica estadounidense continúa recomendando la vigilancia de síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes tratados con vareniclina, entre los que se encuentran las alteraciones del comportamiento, hostilidad, agitación, depresión o comportamientos con componente suicida.

Contrapunto: ¿hay vida (sin humo) más allá de los fármacos?

Hasta aquí se ha descrito la evidencia científica que apoya en mayor o menor medida la utilización de ayudas farmacológicas y no farmacológicas cuando una persona decide dejar de fumar. Sin embargo, el análisis no estaría completo sin realizar varias consideraciones sobre precisamente esto último, la valiosa oportunidad que reside en una persona decidida a dejar de fumar por el mero hecho de serlo. El neurólogo y psiquiatra austriaco Viktor Frankl afirmó en 'El hombre en busca de sentido' que quien tiene un porqué para vivir, puede tolerar casi cualquier cómo. Siguiendo esta idea, ciertos autores defienden la hipótesis de que para muchos fumadores, tener un buen porqué para dejar de fumar puede ser un factor más determinante que el método específico con que se afronta⁷⁷.

Se parte del dato estadístico, ya mencionado anteriormente, acerca del método preferido por la población fumadora para realizar un intento de deshabituación, a día de hoy en 9 de cada 10 casos sin apoyo externo directo³. Pero esto no significa que lo deseable sea abandonar al fumador a su suerte, sino apostar con más intensidad por un acompañamiento individual proactivo por parte de los profesionales sanitarios, actuando al mismo tiempo con enfoques globales a través de los impuestos, restricciones al consumo de tabaco o campañas públicas de concienciación⁷⁸.

En cuanto al consejo breve y los apoyos de profesionales con distinta intensidad, es posible debatir su eficiencia real pero al menos no incurrir en problemas graves de seguridad. La cuestión es ¿qué papel deben de jugar los fármacos? De acuerdo con los estudios analizados, las opciones farmacológicas parecen aportar un plus de eficacia que no debemos obviar, como tampoco sobreestimar. Porque, entre otros aspectos: 1) Las tasas de abstinencia de los ensayos clínicos se calculan con horizontes temporales limitados y a menudo son menores en contextos de vida real. 2) La estrategia del cegado no funciona adecuadamente con unos fármacos que muchos participantes de ensayos identifican a través de sus efectos. 3) La gran mayoría de los ensayos clínicos han sido patrocinados por la industria farmacéutica y este hecho se correlaciona con mejores resultados de abstinencia⁷⁸. 4) Las recaídas, si bien contribuyen al aprendizaje del fumador de cara a un nuevo intento, debemos asumir que son una realidad frecuente con y sin apoyos específicos. 5) Partiendo de su

menor grado de evidencia, hay estudios observacionales impugnando la hipótesis de que los fármacos consiguen un mayor porcentaje de éxitos⁷⁹.

Desde esta perspectiva, se propone a las instituciones de investigación profundizar en el conocimiento de los factores que han permitido a tantos exfumadores alcanzar un éxito duradero sin apoyo psico-farmacológico. Y,

no menos importante, se invita a los profesionales sanitarios a poner el énfasis en un apoyo motivacional que dote de sólidos porqués a los fumadores interesados en abandonar el hábito. Esto debería traer consigo intentos de cese del hábito más frecuentes y, a pesar de los previsible fracasos puntuales, también en muchas ocasiones la adquisición del aprendizaje conducente a la deshabituación definitiva⁷⁷.

Conclusiones

El hábito tabáquico es el factor evitable más influyente en términos de morbi-mortalidad asociada. Muchos fumadores desean e intentan dejar de fumar, en su inmensa mayoría sin apoyos externos. Los profesionales sanitarios pueden aprovechar los contactos con pacientes fumadores para explorar deseos y expectativas, motivando al abandono del hábito y prestando ayuda activa.

Dentro de las estrategias de deshabituación al tabaco, las realizadas con abordaje social han tenido impactos de mayor cuantía y mantenidas en el tiempo. Si bien, por el momento, no han logrado erradicar el consumo.

El consejo médico breve y especialmente el apoyo intensivo individual o grupal, son estrategias que han mostrado cierta utilidad en el aumento de las tasas de abstinencia a partir de los 6 meses, plazo insuficiente a tenor del importante riesgo de recaídas tras el cese del hábito. La eficacia y seguridad de los cigarrillos electrónicos aún debe de ser evaluada en mayor profundidad.

La terapia sustitutiva de nicotina (TSN), bupropión y vareniclina presentan una eficacia similar en abstinencias a 12 meses. Cuando se considere oportuno recurrir al apoyo farmacológico, la TSN debe considerarse de primera elección en base a su mayor consistencia en la eficacia a largo plazo y su perfil de seguridad a priori más aceptable.

Entre otros efectos adversos, tanto vareniclina como bupropión son sospechosos de provocar eventos neuropsiquiátricos raros pero graves. El ensayo EAGLES parece descartar esta posibilidad, pero los problemas de validación de la variable principal, su insuficiente potencia estadística, las debilidades constatadas por los técnicos de la FDA y los evidentes conflictos de interés en el desarrollo del estudio, invitan a la cautela en la asunción de sus conclusiones.

La evidencia disponible sobre el rol del apoyo psico-farmacológico en la deshabituación tabáquica presenta luces y sombras a ponderar antes de adoptar una decisión terapéutica. La lucha contra el tabaquismo precisa de enfoques valientes y globales desde la administración pública, profesionales comprometidos en la tarea motivacional y fumadores convencidos de que el éxito es posible.

Anexo 1. Contraindicaciones en ficha técnica de los tratamientos farmacológicos indicados en deshabituación tabáquica.**Terapia Sustitutiva de Nicotina (parches)³⁷**

Personas no fumadoras o fumadores ocasionales
Niños < 12 años de edad

Bupropión⁵²

Embarazo
Niños y adolescentes < 18 años de edad
Trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
Pacientes en proceso de retirada rápida de fármacos asociados con riesgo de convulsiones (por ejemplo, benzodiazepinas)
Tumor en el sistema nervioso central
Pacientes en proceso de deshabituación brusca del alcohol
Diagnóstico de bulimia o anorexia nerviosa
Cirrosis hepática grave
Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs)
Pacientes con antecedentes de trastorno bipolar
Pacientes en tratamiento con otros medicamentos que contengan bupropión

Vareniclina⁵⁸

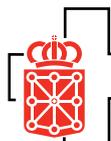
Es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo, dado que los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.
Niños y adolescentes < 18 años de edad
Enfermedad renal en fase terminal

Bibliografía

1. ENSP Guidelines for treating tobacco dependence [Internet]. 2016.
2. Camarrelles F, Dalmau R, Clemente L, Díaz-Maroto JL, Lozano A, Pinet MC. Documento de consenso para la atención clínica al tabaquismo en España. *Med Clin*. 2013;140(6):272.e1-e12.
3. Special Eurobarometer 458 "Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes" [Internet]. 2017.
4. Dirección General de Servicios de Salud de los EE.UU. Las consecuencias del tabaquismo en la salud — 50 años de progreso [Internet]. 2014.
5. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *Boletín Of del Estado* [Internet]. 2005;42241-50.
6. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017). España: Perfil sanitario del país 2017, State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. [<http://dx.doi.org/10.1787/9789264285446-es>] [Internet]. 2017.
7. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2017;2:420-37.
8. Decreto Foral, de 22 de diciembre, por el que se establecen las condiciones de acceso a la prestación farmacológica de ayuda a dejar de fumar. *Boletín Of Navarra*. 2017;
9. van den Brand F, Nagelhout G, Reda A, Evers S, Kotz D, Van Schayck O. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD004305.
10. Encuesta Europea de Salud en España [Internet]. 2014.
11. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Encuesta navarra de juventud y salud 2013-2014: consumo de alcohol, tabaco y cannabis. *Boletín de Salud Pública de Navarra*. 2016;(89):1-8.
12. Olano-Espinosa E, Minué-Lorenzo C. "No hacer", también en tabaco. *Aten Primaria*. 2016;48(7):493-9.
13. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. 2015.
14. Payne TJ, Smith PO, McCracken LM, McSherry WC, Antony MM. Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerström tolerance questionnaire (FTQ) with the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) in a clinical sample. *Addict Behav*. 1994;19(3):307-17.
15. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes J. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD008033.
16. Lindson-Hawley N, Banting M, West R, Michie S, Shinkins B, Aveyard P. Gradual versus abrupt smoking cessation. A randomized, controlled noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2017;164(9):585-92.

17. Bhatt SP, Kim Y, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* [Internet]. 2018;thoraxjnl-2017-210722.
18. Hackshaw A, Morris J, Boniface S, Tang J, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j3984.
19. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010 [Internet]. 2013.
20. Fernández de Bobadilla J, Dalmau R, Galve E. Impacto de la legislación que prohíbe fumar en lugares públicos en la reducción de la incidencia de síndrome coronario agudo en España. 2014;67(5):349–52.
21. Sureda X, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Pérez-Ortuño R, Martínez C, Carabasa E, et al. Impact of the Spanish smoke-free legislation on adult, non-smoker exposure to secondhand smoke: Cross-sectional surveys before (2004) and after (2012) legislation. *PLoS One*. 2014;9(2).
22. Hughes J, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99:29–38.
23. Stead L, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD000165.
24. Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD001292.
25. Stead L, Carroll A, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD001007.
26. Stead L, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD009670.
27. Stead L, Koilpillai P, Fanshawe T, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD008286.
28. Stead L, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD000146.
29. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead L. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001118.
30. Stead L, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD002850.
31. Taylor G, Dalili M, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD007078.
32. Lindson N, Richards-Doran D, Heath L, Hartmann-Boyce J. Setting research priorities in tobacco control: a stakeholder engagement project. *Addiction* [Internet]. 2017;add.13940.
33. Real Decreto 579/2017, de 9 de junio, por el que se regulan determinados aspectos relativos a la fabricación, presentación y comercialización de los productos del tabaco y los productos relacionados. *Boletín Of del Estado*. 2017;48127–58.
34. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead L, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9):CD010216.
35. Zwar NA, Mendelsohn CP, Richmond RL. Supporting smoking cessation. *BMJ* [Internet]. 2014;348(January):f7535.
36. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos Bot PLUS 2.0 [Internet]. [cited 2017 Nov 30].
37. NiQuitin Clear 21 mg/24 horas parche transdérmico. Ficha técnica [Internet]. 2013.
38. Nicotinell Cool Mint 4mg chicle medicamentoso. Ficha técnica [Internet]. 2015.
39. Nicorette supermint 4mg comprimidos para chupar. Ficha técnica [Internet]. 2016.
40. Nicorette 1mg/pulsación solución para pulverización bucal. Ficha técnica [Internet]. 2015.
41. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD; 2015.
42. European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of smoking. London; 2008.
43. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(4):371–9.
44. Aubin H, Bobak A, Britton J, Oncken C, Billing Jr C, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63:717–24.
45. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin LS, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387:2507–20.
46. Etter J, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*. 2006;15:280–5.
47. Etter JF, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: A meta-analysis. *Addiction*. 2007;102(5):815–22.
48. Davies NM, Taylor G, Taylor AE, Thomas KH, Windmeijer F, Martin RM, et al. What are the effects of varenicline compared with nicotine replacement therapy on long-term smoking cessation and clinically important outcomes? Protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5:e009665.
49. Coleman T, Chamberlain C, Davey M, Cooper S, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD010078.
50. Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy M-L. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* [Internet]. 2014;348:g1622.
51. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe T, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):CD005231.
52. Zyntabac. Ficha técnica [Internet]. 2017.

53. Hughes J, Stead L, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD000031.
54. Consommation et arrêt du tabac. L'essentiel sur les soins de premier choix. *La Rev Prescrire*. 2016;1-5.
55. Public Health Advisory: FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban. 2009.
56. FDA Drug Safety Communication: FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings [Internet]. 2016.
57. Kotz D, Simpson C, Viechtbauer W, van Schayck O, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:e005281.
58. Champix. Ficha técnica [Internet]. 2016.
59. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas K, Fanshawe T, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD006103.
60. Hajek P, Stead L, West R, Jarvis M, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD003999.
61. Champix: European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. 2006.
62. Singh S, Loke Y, Spangler J, Furberg C. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2011;183(12):1359-66.
63. FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events [Internet]. 2012.
64. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline: Patient-Level Meta-Analysis of Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trials. *Am J Ther*. 2013;20:235-46.
65. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344(May):e2856.
66. Chelladurai Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(4):167-72.
67. Gershon A, Campitelli M, Hawken S, Victor C, Sproule B, Kurdyak P, et al. Cardiovascular and neuropsychiatric events following varenicline use for smoking cessation. *AJRCCM*. 2017;1-30.
68. Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics) [Internet]. 2009.
69. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*. 2011;6(11):1-7.
70. Institute for Safe Medication Practices. New signals for liraglutide, quetiapine and varenicline. *QuarterWatch* [Internet]. 2011;2010 Quart:14-7.
71. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3051123 [Internet]. 2016.
72. U.S. Department of Health & Human Services. Open Payments [Internet]. [cited 2017 Nov 22].
73. Strengthen the Varenicline (CHANTIX) Boxed Warning and MedGuide. A Statement from the Institute for Safe Medication Practices (ISMP). <https://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/20160912.pdf> [Internet]. Horsham, PA; 2017.
74. Anthenelli R, Morris C, Ramey T, Dubrava S, Tsilkos K, Russ C, et al. Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Adults With Stably Treated Current or Past Major Depression: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):390-400.
75. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Serious neuropsychiatric adverse events with drugs for smoking cessation. FDA Briefing Document [Internet]. 2016.
76. Varenicline et troubles neuropsychiques: prudence, même après l'essai dit Eagles. *La Rev Prescrire*. 2017;(401):188-90.
77. Smith A, Chapman S. Quitting smoking unassisted. The 50-year research neglect of a major public health phenomenon. *JAMA*. 2014;311(2):137-8.
78. Chapman S, MacKenzie R. The Global Research Neglect of Unassisted Smoking Cessation: Causes and Consequences. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000216.
79. Doran CM, Valenti L, Robinson M, Britt H, Mattick RP. Smoking status of Australian general practice patients and their attempts to quit. *Addict Behav*. 2006;31:758-66.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Javier Garjón Parra