

## ORIGINAL

# Tasas de abstinencia de vareniclina frente a bupropión y terapia sustitutiva con nicotina en la cesación del tabaco en atención primaria

Antoni Sicras Mainar<sup>a,\*</sup>, Ruth Navarro Artieda<sup>b</sup>, Silvia Díaz Cerezo<sup>c</sup>,  
Belén Martí Sánchez<sup>c,1</sup> y Verónica Sanz De Burgo<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Dirección de Planificación, Badalona Serveis Assistencials S.A., Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Documentación Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Economía de la Salud y Reembolso, Medtronic Ibérica, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento Médico, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 13 de julio de 2010; aceptado el 6 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Tabaquismo;  
Cesación;  
Vareniclina;  
Bupropión;  
Terapia sustitutiva  
con nicotina

### Resumen

**Objetivo:** Determinar las tasas de abstinencia continua conseguidas con vareniclina, bupropión y terapia de sustitución nicotínica (TSN) en la cesación del consumo de tabaco en 2 unidades externas de apoyo a atención primaria (AP).

**Diseño:** Estudio observacional, multicéntrico, longitudinal, a partir de la revisión retrospectiva de registros médicos.

**Emplazamiento:** Seis centros de AP.

**Participantes:** Se incluyeron pacientes > 18 años que iniciaron tratamiento de cesación del hábito tabáquico entre 1/01/2006 y 31/12/2008 con vareniclina, bupropión o TSN.

**Mediciones principales:** Principales medidas: sociodemográficas, comorbilidad, efectividad (abstinencia continua) y tolerabilidad farmacológica. Se evaluó la abstinencia a los 6 y 12 meses de seguimiento. Análisis estadístico: modelos de regresión logística y curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se incluyeron 957 pacientes fumadores, tratados con TSN (53,0%), bupropión (25,1%) y vareniclina (21,9%). Su media de edad era 47,6 (DE: 11,3) años, y el 58,6% eran hombres. Un 32,0% acudieron por dependencia física y el tiempo medio de fumadores fue de 19,5 (DE: 6,7) años. A los 6 meses, la abstinencia continua con vareniclina fue del 61,2% (IC: 54,6-67,8%), con bupropión del 56,9% (IC: 50,6-63,2%) y con TSN del 52,3% (IC: 48,0-56,6%);  $p=0,003$ . A los 12 meses, fue del 57,4% (IC: 50,7-64,1%), 52,9% (IC: 46,6-59,2%) y 47,1% (IC: 42,8-51,4%), respectivamente,  $p=0,002$ .

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asicras@bsa.cat](mailto:asicras@bsa.cat) (A. Sicras Mainar).

<sup>1</sup> B. Martí Sánchez trabajaba en Pfizer España cuando se escribió este trabajo.

**KEYWORDS**

Tobacco;  
Cessation;  
Varenicline;  
Bupropion;  
Nicotine replacement  
therapy

**Conclusiones:** Los resultados tras un año de seguimiento sugieren que vareniclina es una alternativa adecuada frente al bupropión y la TSN en la cesación del tabaco en el ámbito de la AP. © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Abstinence rates with varenicline compared to bupropion and nicotine replacement therapy for quitting smoking in Primary Care****Abstract**

**Objective:** The objective of this study was to estimate the continuous abstinence rates of varenicline, bupropion and nicotine replacement therapy (NRT) in smoking cessation in 2 Primary Care (PC) External Support Units.

**Design:** Observational, multicentre, longitudinal study using a retrospective review of medical records.

**Setting:** Six Primary Care Centres.

**Participants:** Patients > 18 years, who began smoking cessation treatment between 1/01/2006 and 1/12/2008 with varenicline, bupropion or NRT were included in the analysis.

**Continuation:** Patient follow-up was conducted from time-baseline (day 1) and assessed at 6 and 12 months. Main variables: comorbidities, effectiveness (continuous abstinence) and pharmacological tolerability. Statistical analysis: logistic regression models and Kaplan-Maier survival curves;  $P < .05$ .

**Results:** A total of 957 smokers treated with NRT (53.0%), bupropion (25.1%) and varenicline (21.9%) were included in the analysis. Mean age: 47.6 (11.3) years; 58.6% men. 32.0% of smokers attended due to physical dependence. Average duration of smoking: 19.5 (6.7) years. At 6 months, 61.2% (95% CI: 54.6-67.8%) of participants in the varenicline group continuously abstained from smoking compared with 56.9% (95% CI: 50.6-63.2%) in the bupropion group, and 52.3% (95% CI: 48.0-56.6%) in the NRT group;  $P = .003$ . At 12 months, the rate of continuous abstinence was 57.4% (95% CI: 50.7-64.1%) in the varenicline group compared with 52.9% (95% CI: 46.6-59.2%) in the bupropion group and 47.1% (95% CI: 42.8-51.4%) in the NRT group;  $P = .002$ .

**Conclusion:** One year-follow up results suggest that varenicline is an appropriate alternative compared with bupropion and NRT on smoking cessation in the PC setting.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El consumo de tabaco está considerado como una enfermedad crónica adictiva y es la principal causa aislada de morbilidad y mortalidad prevenible en los países desarrollados. Es un factor etiológico establecido para muchas enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neoplásicas, y con frecuencia causa la reagudización de las mismas<sup>1-4</sup>. Los componentes del humo del tabaco inducen también disfunción endotelial, aumentan la trombogenicidad de la sangre, potencian la respuesta inflamatoria, causan estrés oxidativo y afectan negativamente al perfil lipídico, condicionando un aumento del desarrollo de aterosclerosis<sup>5</sup>.

Aunque la mortalidad atribuible por consumo de tabaco ha empezado a bajar en España desde el cambio de milenio, sigue constituyendo un importante problema de salud pública que requiere un abordaje multidisciplinario en el que deberían estar implicados todos los profesionales sanitarios<sup>6-8</sup>. La mayoría de los fumadores desean dejar de fumar; cada año, una tercera parte de ellos intentan hacerlo en alguna ocasión, y de éstos, la mitad lo intentan inmediatamente después de tomar la decisión de dejar de fumar<sup>9</sup>. En la actualidad el tratamiento del tabaquismo ha sido una de las disciplinas en las que más importantes avances se han producido<sup>10</sup>. La mayoría de centros de atención primaria (AP) disponen de sistemas que permiten la identificación

de los pacientes fumadores, y promueven estrategias de intervención para ayudarles, mediante consejos breves y ofreciendo apoyo conductual y farmacoterapia. Las estrategias de apoyo conductual, como las realizadas por teléfono, y el consejo individual y de grupo mejoran las posibilidades de abstinencia a largo plazo<sup>7,8,10</sup>.

La terapia de sustitución nicotínica (TSN), el bupropión o la vareniclina son tratamientos de eficacia probada para ayudar a abandonar el tabaquismo. La TSN consiste en la administración de nicotina en cantidad suficiente para disminuir los síntomas de abstinencia, pero insuficiente para crear dependencia (parches transdérmicos, chicles, comprimidos sublinguales, inhaladores bucales e inhaladores nasales). Bupropión fue la primera terapia no nicotínica de ayuda para dejar de fumar; es un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, comportándose como antagonista no competitivo del receptor de nicotina. Vareniclina compite con la nicotina por los receptores  $\alpha_4\beta_2$ , sobre los que tiene una actividad agonista parcial, y presenta mayor afinidad<sup>11</sup>.

Las evidencias disponibles sugieren que la efectividad de la TSN aumenta al combinar más de un dispositivo de liberación de nicotina. En ensayos clínicos, vareniclina ha mostrado ser superior a placebo y bupropión en las tasas de abandono tabáquico a corto plazo, los resultados de abstinencia continua a las 52 semanas frente a bupropión

son moderadamente mejores, y frente a TSN sugieren una mayor eficacia<sup>12-15</sup>. No obstante, tanto el propio diseño experimental de los estudios como los numerosos criterios de exclusión de los pacientes o las evaluaciones económicas teóricas realizadas<sup>16,17</sup> provocan dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a la población general, por lo que se necesitan nuevos estudios que refuercen la consistencia de los resultados en situación de práctica clínica habitual<sup>18,19</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar las tasas de abstinencia continua logradas con vareniclina, bupropión y TSN en la cesación del consumo de tabaco en 2 unidades externas de apoyo a AP, en situación de práctica clínica habitual.

## Material y métodos

### Población de estudio

Se realizó un diseño observacional, multicéntrico longitudinal de tipo naturalístico, a partir de la revisión de los registros médicos (bases de datos informatizadas) de pacientes seguidos en régimen ambulatorio. La población de estudio estuvo formada por personas pertenecientes a 6 centros de AP (Apenins-Montigalà, Morera-Pomar, Montgat-Tiana, Nova Lloreda, La Riera y Martí-Julà) gestionados por Badalona Serveis Assistencials S.A. La población asignada a los centros es en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, y de predominio industrial. La financiación de los centros es pública, y la provisión de servicios está concertada con el Servicio Catalán de Salud (CatSalut).

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que iniciaron tratamiento de cesación del hábito tabáquico entre el 1/01/2006 y el 31/12/2008, y que reunían las siguientes características: a) edad superior a 18 años; b) haber manifestado que querían dejar de fumar; c) haber iniciado el protocolo de cesación del hábito tabáquico instaurado en los centros, y d) haber recibido únicamente tratamiento con bupropión o vareniclina solos (sin TSN añadida). Fueron excluidos los sujetos trasladados a otros centros de AP, los fallecidos y los desplazados o fuera de zona. El seguimiento de los pacientes se realizó a partir de la fecha basal (día D) y se evaluó a los 6 y 12 meses posteriores.

Cabe destacar que la oferta del tratamiento para la cesación del hábito tabáquico se realiza de forma sistemática a la mayoría de los pacientes fumadores (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud); mientras que la asignación del tratamiento farmacológico se hace siguiendo las recomendaciones del equipo sanitario de AP y/o las preferencias del propio paciente. En ambos casos (oferta y asignación), la aceptación final siempre es voluntaria por parte del paciente.

### Organización y procedimiento

La organización dispone de 2 unidades externas de apoyo a AP que iniciaron su funcionamiento durante los años 2004 y 2005, respectivamente. Se trata de unidades multidisciplinares en las que trabajan un médico de familia, un

profesional de enfermería y una secretaria administrativa, y en la actualidad dan soporte a los pacientes que demandan asistencia para dejar de fumar. Están en dependencia jerárquica y supervisados por 2 neumólogos del hospital de agudos. Todos los profesionales sanitarios son expertos en tabaquismo, realizando una formación continuada.

Todos los pacientes son enviados a las unidades por un profesional sanitario y, previo consentimiento del paciente, siguen un protocolo individual, y opcionalmente también pueden seguir una terapia de grupo, dependiendo de las preferencias del paciente o por indicación facultativa. El protocolo asistencial individual consta de un total de 10 consultas, una basal/inicial y 9 de seguimiento. La consulta basal tiene una duración de unos 30 min, y en ella se elabora la historia clínica general y de consumo de tabaco, además de las pruebas complementarias, la cooximetría y la espirometría. Las consultas de seguimiento se efectúan a las semanas 1, 2, 4, 8 y 10; y a los 3, 4, 6 y 12 meses después del día D. Cabe destacar que en la consulta basal el paciente elige el día D en que abandonará el consumo de tabaco, recibe consejos de preparación para el abandono, y se le informa de las posibles repercusiones del síndrome de abstinencia. El tratamiento que se prescribe es una combinación de tratamiento farmacológico y psicológico; como tratamiento farmacológico se utilizan los diferentes tipos de TSN existentes en nuestro país, así como los fármacos bupropión o vareniclina, sin coste alguno para el paciente; en cuanto a las terapias psicológicas, se realizan mayoritariamente técnicas cognitivo-conductuales. Los profesionales de las 2 unidades trabajan a tiempo parcial en el tratamiento de la deshabituación.

### Variables sociodemográficas y de comorbilidad

Las principales variables de estudio fueron: edad (continua y por rangos) y sexo, así como los antecedentes personales obtenidos a partir de la CIAP-2<sup>20</sup>: hipertensión arterial (K76), diabetes mellitus (T89, T90), dislipidemia (T93), obesidad (T82), alcoholismo (P15, P16), todos los tipos de fallos orgánicos (cardiaco, hepático y renal), cardiopatía isquémica (códigos: K74, K76, K75), accidente cerebrovascular (K90, K91, K93), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (R95, obstrucción crónica del flujo aéreo), asma bronquial (R96), psicosis orgánicas (todas), síndrome depresivo (P76) y neoplasias malignas (todos los tipos: A79, B72-75, D74-78, F75, H75, K72, L71, L97, N74-76, R84-86, T71-73, U75-79, W72-73, X75-81, Y77-79). Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido, se utilizó el índice de Charlson<sup>21</sup> como una aproximación a la gravedad del paciente.

### Estimación de la efectividad y principales mediciones

La medida de la efectividad a los 6 y 12 meses se obtuvo a partir del porcentaje de abstinencia continua, definido como el número de pacientes que acudieron a las 2 unidades con intención de recibir tratamiento y no fumaron ningún cigarrillo desde al menos 15 días después del día D hasta completar el periodo de estudio<sup>22</sup>. La afirmación verbal de abstinencia se validaba en la mayoría de los casos mediante

la determinación de las concentraciones de monóxido de carbono en aire espirado (valores inferiores a 10 ppm). Relacionadas con el consumo de tabaco se consideraron los principales motivos de consulta no excluyentes (por indicación médica, dependencia física o por motivos económicos), las características de los pacientes (número de intentos previos para dejar de fumar, años como fumador, el promedio de consumo de cigarrillos diarios y la puntuación del test de Fagerström<sup>23</sup>). Además, se consideraron algunos parámetros antropométricos como la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica (mmHg) y el índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), así como la tolerabilidad farmacológica (ansiedad, cefalea, aumento de peso, insomnio e irritabilidad). Los pacientes previo consejo médico elegían la terapia indicada.

### Confidencialidad de la información y análisis estadístico

Como paso previo al análisis, y en particular a la fuente de información perteneciente a las historias clínicas informatizadas, se revisaron cuidadosamente los datos, observando sus distribuciones de frecuencia y buscando posibles errores de registro o de codificación. Se respetó la confidencialidad de los registros marcada por la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999, de 13 de Diciembre). Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante con valores de proporciones, media, desviación típica/estándar (DE) e intervalos de confianza (IC) del 95%; y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para cuantificar la tasa de abstinencia continuada se utilizó el método de supervivencia no paramétrico de Kaplan-Meier (comparaciones: método de log rank-Mantel-Cox). En el análisis bivariante se utilizaron las pruebas de ANOVA y ji al cuadrado. Se efectuó un análisis de regresión logística para la variable categórica abstinencia continua a los 12 meses (variable dependiente), con procedimiento *enter* (estadístico: Wald) corregido por edad y sexo. Se utilizó el programa SPSSWIN versión 17, estableciendo una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

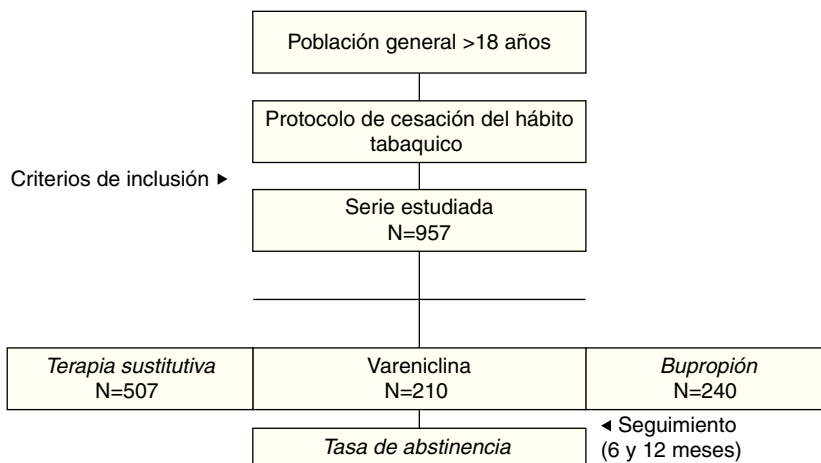
### Resultados

Se incluyeron 957 pacientes fumadores. Un 53,0% iniciaron tratamiento con TSN (N = 507), un 25,1% con bupropión (N = 240) y un 21,9% con vareniclina (N = 210). La media de edad fue de 47,6 (DE: 11,3) años y el 58,6% fueron hombres. El tratamiento con TSN fue administrado en forma de parches de nicotina (31,0%), parches+chicles de nicotina (19,5%) y chicles de nicotina (2,5%). Las dosis mayoritariamente empleadas fueron de 1 mg de vareniclina/12h; 150 mg de bupropión/día, durante 3 meses, pasada la fase inicial (1-2 semanas). En cuanto a las presentaciones de chicles (2-4 mg), parches (7-21 mg), tabletas o comprimidos (1 mg), la posología se adaptaba a cada paciente.

El 7,8% de los pacientes prefirió tratamiento de grupo. En la **tabla 1** se describen las características generales de la serie y las comorbilidades asociadas de estos pacientes. En general los grupos de tratamiento fueron bastante homogéneos, y únicamente destaca una mayor proporción de varones que recibieron tratamiento con TSN (61,9%) y de antecedentes de síndrome depresivo en el grupo de pacientes tratados con bupropión (21,3%).

Los principales motivos de consulta y características relacionadas con el hábito de fumar se muestran en la **tabla 2**. En general el 32,0% de los pacientes acudieron por dependencia física y el 21,3% por indicación médica; además, el promedio de tiempo que llevaban fumando fue de 19,5 (DE: 6,7) años. Los pacientes del grupo de vareniclina, respecto a bupropión y TSN presentaron más intentos en dejar de fumar (0,9 frente a 0,8 y 0,6;  $p < 0,001$ ), fumaban un mayor número de cigarrillos (29,8 frente a 26,3 y 25,9;  $p < 0,001$ ) y mostraban una mayor puntuación en el test de Fagerström (7,8 frente a 6,2 y 6,1;  $p < 0,001$ ), respectivamente.

En la **tabla 3** se observa el porcentaje de abstinencia continua a los 6 y 12 meses de seguimiento y la tolerabilidad farmacológica de los pacientes según los grupos de terapia utilizados. A los 6 meses de seguimiento, la abstinencia continua de vareniclina fue del 61,2% (IC: 54,6-67,8%), frente al 56,9% de bupropión (IC: 50,6-63,2%) y del 52,3% de la TSN (IC: 48,0-56,6%);  $p = 0,003$ . A los 12 meses, fue del 57,4% (IC: 50,7-64,1%), frente al 52,9% (IC: 46,6-59,2%) y 47,1% (IC: 42,8-51,4%), respectivamente,  $p = 0,002$ . En



**Esquema general del estudio:** Estudio observacional realizado a partir de la revisión de los registros médicos de 2 unidades externas de apoyo a AP en pacientes > 18 años que iniciaron tratamiento de cesación del hábito tabaquico entre 2006 y 2008.

**Tabla 1** Características generales de serie y comorbilidades asociadas a los pacientes según los grupos de terapia utilizados.

Grupos de estudio Número de pacientes	Vareniclina N = 210	Bupropión N = 240	TSN N = 507	Total N = 957	p
<b>Características sociodemográficas</b>					
Edad media, años	48,6 (10,9)	47,0 (11,6)	47,3 (11,4)	47,6 (11,3)	NS
<i>Rangos</i>					
18-44 años	35,2%	44,2%	42,4%	41,3%	
45-64 años	56,7%	48,3%	50,3%	51,2%	
> 64 años	8,1%	7,5%	7,3%	7,5%	
Sexo (varones)	58,1%	52,1%	61,9%	58,6%	0,038
Índice de Charlson	0,7 (0,4)	0,6 (0,3)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)	NS
<b>Comorbilidades asociadas</b>					
Hipertensión arterial	15,7%	16,7%	20,7%	18,6%	NS
Diabetes mellitus	7,1%	9,2%	10,1%	9,2%	NS
Dislipidemia	34,3%	31,7%	34,7%	33,9%	NS
Obesidad	21,9%	22,5%	23,9%	23,1%	NS
Alcoholismo	4,3%	5,8%	7,1%	6,2%	NS
Cardiopatía isquémica	3,3%	3,3%	4,3%	3,9%	NS
Accidentes cerebrovasculares	6,2%	4,2%	6,3%	5,7%	NS
Eventos cardiovasculares	8,6%	7,1%	9,3%	8,6%	NS
Insuficiencias orgánicas	3,3%	4,6%	7,3%	5,7%	NS
Asma bronquial	5,7%	4,6%	4,7%	4,9%	NS
EPOC	8,1%	8,3%	9,7%	9,0%	NS
Síndrome depresivo	13,3%	21,3%	20,3%	19,0%	0,047
Neoplasias malignas	3,3%	6,3%	4,5%	4,7%	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo; p: significación estadística; TSN: terapia de sustitución nicotínica. Valores expresados en porcentaje o media (DE: desviación estándar).

tolerabilidad farmacológica, vareniclina mostró una menor sintomatología en irritabilidad (4,3%), sin resultados concluyentes en los otros síntomas. Los principales motivos de fracaso del tratamiento al año de seguimiento fueron: un 47,5% pérdidas de seguimiento, un 26,5% expresaron su deseo de no continuar en el programa y un 12,4% manifestaron no sentir ninguna ayuda con el tratamiento.

La [figura 1](#) detalla la curva de supervivencia de la proporción de pacientes en abstinencia continua a los 12 meses de seguimiento según el tratamiento farmacológico. En la [tabla 4](#) se muestra el modelo logístico corregido, y se observa que la tasa de abstinencia a los 12 meses tuvo una asociación con el número de intentos previos para dejar de fumar (OR: 2,2 [IC: 1,8-2,7]), el promedio de cigarrillos/día (OR: 1,1 [IC: 1,0-1,2]) y la dislipidemia (OR: 1,5 [IC: 1,1-2,0]).

**Tabla 2** Principales motivos de consulta y características de los pacientes según los grupos de terapia utilizados.

Grupos de estudio Número de pacientes	Vareniclina N = 210	Bupropión N = 240	TSN N = 507	Total N = 957	p
<b>Principales motivos de consulta</b>					
Indicación médica	25,7%	22,5%	18,9%	21,3%	NS
Dependencia física	34,3%	28,8%	32,5%	32,0%	NS
Motivos económicos	6,7%	12,5%	11,6%	10,8%	NS
<b>Características de los pacientes</b>					
Intentos previos de dejar de fumar	0,9 (0,8)	0,8 (0,7)	0,6 (0,6)	0,7 (0,7)	< 0,001
Años de fumador	19,8 (6,3)	19,7 (6,8)	19,2 (6,9)	19,5 (6,7)	NS
Promedio de cigarrillos diarios	29,8 (7,1)	26,3 (6,6)	25,9 (5,3)	26,9 (6,3)	< 0,001
Puntuación del test de Fagerström	7,8 (1,8)	6,2 (1,5)	6,1 (1,3)	7,1 (1,6)	< 0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	124,6 (15,8)	124,6 (14,1)	124,1 (17,4)	124,4 (16,2)	NS
Presión arterial diastólica, mmHg	76,1 (10,3)	75,1 (10,1)	75,4 (10,8)	75,4 (10,4)	NS
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,9 (4,5)	26,9 (4,2)	26,9 (4,5)	26,9 (4,6)	NS

NS: no significativo; p: significación estadística; TSN: terapia de sustitución nicotínica. Valores expresados en porcentaje o media (DE: desviación estándar).

**Tabla 3** Porcentaje de abstinencia continua a los 6 y 12 meses de seguimiento y tolerabilidad farmacológica de los pacientes según los grupos de terapia utilizados.

Grupos de estudio Número de pacientes	Vareniclina N = 210	Bupropión N = 240	TSN N = 507	Total N = 957	p
<i>Seguimiento medio, meses</i>	8,5 (4,6)	7,1 (5,1)	6,2 (5,2)	7,1 (5,1)	< 0,001
<i>Abstinencia continua, 6 meses</i>	61,2%	56,9%	52,3%	56,7%	0,003
<i>IC del 95%</i>	54,6-67,8%	50,6-63,2%	48,0-56,6%	53,6-59,8%	
<i>Abstinencia continua, 12 meses</i>	57,4%	52,9%	47,1%	51,7%	0,002
<i>IC del 95%</i>	50,7-64,1%	46,6-59,2%	42,8-51,4%	48,5-54,9%	
<b>Tolerabilidad farmacológica</b>					
Ansiedad	23,8%	24,6%	25,6%	24,6%	NS
Cefalea	5,5%	4,2%	5,3%	5,1%	NS
Aumento de peso	27,6%	32,1%	30,1%	30,1%	NS
Insomnio	22,6%	21,2%	23,7%	23,1%	NS
Irritabilidad	4,3%	8,3%	10,3%	8,5%	0,033

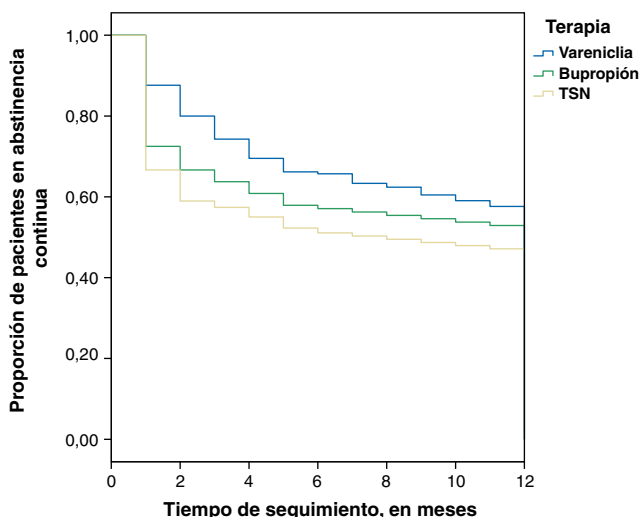
IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; p: significación estadística; TSN: terapia de sustitución nicotínica. Valores expresados en porcentaje o media (DE: desviación estándar).

### Discusión

A pesar de que el tabaquismo es una enfermedad de alta prevalencia, y las estrategias de intervención para su abandono son numerosas, son escasos en nuestro país los estudios orientados a determinar la efectividad del tratamiento farmacológico en la cesación del tabaco en unidades externas de apoyo a AP, siguiendo directrices específicas<sup>24</sup> y en situación de práctica clínica habitual, en un sistema de salud

público<sup>18,19,25-27</sup>. Esta circunstancia puede dar al estudio un cierto atractivo conceptual; no obstante, cabe destacar que sin una adecuada estandarización de las metodologías en cuanto a las características de los pacientes y el número y medida de las variables, los resultados obtenidos deben interpretarse con prudencia obligando a tener cautela en la validez externa de los resultados<sup>28</sup>.

La falta de aleatorización es frecuente en los trabajos de cesación del tabaquismo publicados en revistas internacionales<sup>29-31</sup> o nacionales<sup>18,19,25-27</sup>. Nuestros resultados están en consonancia con los descritos por Jiménez Ruiz et al<sup>19</sup> y Smith et al<sup>29</sup>, por citar algunos ejemplos, donde la proporción de abstinencia continua de vareniclina se muestra ligeramente superior a la de bupropión o a la de la TSN, a pesar de las diferencias en cuanto a diseños y formas de intervención. Las tasas de abstinencia continua a los 12 meses encontradas en nuestro estudio (57,4% con vareniclina, 52,9% con bupropión y 47,1% con TSN) son superiores a las encontradas en los ensayos clínicos realizados con estas terapias incluso para periodos de seguimiento inferiores. Los datos de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos reportados por Jorenby et al<sup>13</sup> y Gonzales et al<sup>12</sup>, por ejemplo, mostraron unas tasas de abstinencia con vareniclina del 43,9 y 44% en la semana 12 y del 23 y 21,9% en la semana 52, respectivamente. Según el metanálisis de Eisenberg et al<sup>32</sup> las tasas de abstinencia (teniendo en cuenta la definición



**Figura 1** Curva de supervivencia: proporción de pacientes en abstinencia continua a los 12 meses de seguimiento según el tratamiento farmacológico. Abstinencia continua: definido como el número de pacientes que acudieron a las 2 unidades de deshabituación del tabaquismo con intención de recibir tratamiento y no fumaron ningún cigarrillo desde al menos 15 días después del día D hasta completar el periodo de estudio (SRNT Subcommittee on Biochemical Verification<sup>22</sup>). Comparaciones entre los grupos terapéuticos (log rank): vareniclina-bupropión: ji cuadrado = 4,438; p = 0,035; vareniclina-TSN: ji cuadrado = 14,526; p < 0,001; bupropión-TSN: ji cuadrado = 4,125; p = 0,046. TSN: terapia de sustitución nicotínica.

**Tabla 4** Modelo de regresión logística. Variables asociadas a la tasa de abstinencia.

Variables resultantes <sup>a</sup> (cesación del hábito tabáquico)	OR (IC del 95%)
Intentos previos de dejar de fumar	2,2 (1,8-2,7)
Dislipidemia	1,5 (1,1-2,0)
Promedio de cigarrillos al día	1,1 (1,0-1,2)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. Variable dependiente: tasa de abstinencia continua a los 12 meses (corrección por edad, sexo e índice de Charlson).

<sup>a</sup> Con significación estadística después del análisis logístico.

de eficacia más conservadora, es decir, a más largo plazo disponible) son del 26% con vareniclina; del 20% con bupropión y del 13 al 19% con TSN en forma de parches y chicles, respectivamente.

A la vista de nuestros resultados y de los encontrados en otros estudios realizados en unidades especializadas en tabaquismo<sup>18,19,27</sup> parece que los pacientes que acuden a ellas tienen unas altas garantías de éxito en comparación con los datos encontrados en los ensayos clínicos, si bien el hecho de que los pacientes acudan a las mismas puede indicarnos que se trata de individuos a priori muy motivados para dejar de fumar. Se ha comprobado que la motivación para dejar de fumar es una de las variables clave en todo proceso de abandono. Aquel individuo dispuesto a dejar de fumar en un futuro próximo o bien aquel que lo ha intentado con anterioridad varias veces, está en principio motivado para dejar definitivamente el tabaco.

Los pacientes fumadores de nuestro estudio presentaban una elevada morbilidad asociada y un alto grado de dependencia a la nicotina. Estos 2 aspectos son coincidentes en los pacientes que acuden a estas unidades. Es un hecho constatado que el tratamiento del tabaquismo exige una combinación de medicamentos para aliviar la dependencia física por la nicotina y psicoterapia, para combatir la dependencia psíquica por el consumo del tabaco; circunstancia que se da en estas unidades, y la mayoría de las veces en pacientes que han intentado dejar de fumar varias veces. En general, los efectos secundarios notificados en el presente estudio (insomnio, aumento de peso y ansiedad) se presentaron de forma similar entre los diferentes grupos de tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Únicamente se observaron diferencias en cuanto a la irritabilidad presentada por los pacientes, inferior en el grupo tratado con vareniclina: 4,3 frente a 8,3% con bupropión y 10,3% con TSN.

Hay que tener en cuenta también que un gran porcentaje de los fracasos observados en nuestro estudio se debe a pérdidas de seguimiento, por lo que no podemos asegurar con certeza que el 100% de esos pacientes volviese a fumar. Podría ser por tanto que las tasas de abstinencia reales fuesen ligeramente superiores a las presentadas en este trabajo. Además, en el estudio se detalla que los pacientes tratados con vareniclina fumaban más, tenían más dependencia y habían intentado dejar de fumar en más ocasiones. Este aspecto podría subestimar los resultados de este fármaco que podrían haber sido mejores con un diseño aleatorizado; controlando con mayor eficacia los posibles factores de confusión.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en el posible sesgo de clasificación de los pacientes a los grupos de tratamiento, la selección específica de presentaciones y/o dosis de los propios medicamentos seleccionados, en la medida operativa de algunas variables (en especial la medida de la efectividad), atribuibles al sistema de información desarrollado; y al escaso número de pacientes por grupo. Por tanto, muestra las limitaciones propias de los estudios observacionales retrospectivos como el infrarregistro o la posible variabilidad de los profesionales y pacientes, pudiendo existir un posible sesgo de selección de los pacientes para los grupos de tratamiento al decidir éstos, junto con los profesionales sanitarios, qué tipo de terapia van a seguir.

La acción combinada de los tratamientos y el seguimiento por parte de estas unidades parece aumentar notablemente las probabilidades de éxito en la cesación tabáquica frente a cualquiera de estas alternativas de forma independiente. La atención a los pacientes con enfermedades crónicas como el tabaquismo debería basarse en intervenciones de equipos pluridisciplinarios, con el objetivo de promover, desde todos los ámbitos posibles, intervenciones efectivas que logren que los pacientes se comprometan con su autocuidado. Futuras investigaciones en otras organizaciones sanitarias, dentro de la práctica clínica habitual, así como estudios sobre coste-efectividad de los tratamientos, serán bienvenidos con el objetivo de fomentar aquellas alternativas más eficientes en el tratamiento de la cesación del tabaquismo. Los resultados del presente estudio muestran que vareniclina es una adecuada alternativa en el manejo de la cesación tabáquica, comparado con bupropión y TSN, tanto a los 6 meses como al año de seguimiento, dentro del ámbito de la atención primaria y en concreto de 2 unidades externas de apoyo en tabaquismo.

### Lo conocido sobre el tema

- El consumo de tabaco está considerado como una enfermedad crónica adictiva y es la principal causa aislada de morbilidad y mortalidad prevenible en los países desarrollados.
- Se espera que en los próximos años la tasa de mortalidad atribuible al consumo de tabaco siga aumentando.
- La terapia de sustitución nicotínica, el bupropión o la vareniclina son tratamientos de eficacia probada para ayudar a abandonar el tabaquismo.

### Qué aporta este estudio

- Vareniclina es una adecuada alternativa en el manejo de la cesación tabáquica, comparado con bupropión y TSN.

### Financiación

El trabajo fue financiado por Laboratorios Pfizer S.A.

### Agradecimientos

A los diferentes profesionales sanitarios, ya que sin su constante introducción de datos en el día a día, no hubiera sido posible la realización de este estudio.

### Bibliografía

1. World Health Organization. *The European report on tobacco control policy. WHO European ministerial conference for a tobacco-free Europe*. Warsaw: World Health Organization; 2002.
2. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11–29.

3. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647–58.
4. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:276–92.
5. Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:2621–7.
6. Banegas Banegas JR, Díez Gañan L, Rodríguez-Artalejo F, González Enríquez J, Craciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:692–4.
7. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:35–41.
8. The Agency for Health Care Policy, Research on Smoking Cessation. Clinical Practice Guideline. *JAMA*. 2000;283:3244–54.
9. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J Prev Med*. 2008;34:102–11.
10. Lemmens V, Oenema A, Knut IK, Brug J. Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:535–44.
11. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2006;6:300.
12. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken Ch, Azoulay S, Billing CB, et al., for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:47–55.
13. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al., for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotine Acetylcholine Receptor Partial agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:56–63.
14. Linden K, Jormanainen V, Linna M, Sintonen H, Wilson K, Kotomäki T. Cost effectiveness of varenicline versus bupropion and unaided cessation for smoking cessation in a cohort of Finnish adult smokers. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:549–60.
15. Annemans L, Nackaerts K, Bartsch P, Prignot J, Marbaix S. Cost effectiveness of varenicline in Belgium, compared with bupropion, nicotine replacement therapy, brief counselling and unaided smoking cessation: a BENESCO Markov cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig*. 2009;29:655–65.
16. Fernández de Bobadilla Osorio J, Sánchez-Maestre C, Brosa Riestra M, Arroyo O, Sanz de Burgoa V, Wilson K. Cost effectiveness analysis of varenicline (Champix) for the treatment of smoking in Spain. *An Med Interna*. 2008;25:342–8.
17. Trapero-Bertran M. Economic evaluation of smoking cessation interventions: have we overlooked something. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:209–11.
18. Pascual-Lledó JF, De la Cruz-Amorós E, Bustamante-Navarro R, Buades-Sánchez MR, Contreras-Santos C, Castillo-Aguilar C. Abstinencia de tabaquismo tras 12 meses de seguimiento en una unidad de tabaquismo integral. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:601–6.
19. Jiménez Ruiz CA, Mayayo Ulibarri M, Cicero Guerrero A, Amor Besada N, Ruiz Martín JJ, Maribel Cristobal Fernandez M, et al. Resultados asistenciales de una unidad especializada en tabaquismo. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:540–4.
20. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes IM, editors. *The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
22. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification on tobacco use cessation. *Nicotine Tob Res*. 2002;4:149–59.
23. Fagerström KO. Tobacco withdrawal symptoms and treatment. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54:485–8.
24. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, De Granda Orive JI, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuesta de financiación. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:213–9.
25. Martínez García L, Morchón Ramos S, Masuet Aumatell C, Ramón Torrell JM. Brief smoking cessation intervention in hospitalized patients with cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:447–50.
26. Carreras Castellet JM, Fletes Dóniga I, Quesada Laborda M, Sánchez Torrecilla B, Sánchez Agudo L. Diseño y primera evaluación de un programa de tratamiento de tabaquismo por teléfono. Comparación con un modelo estándar. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:247–50.
27. Nerín I, Novella P, Beamonte A, Gargallo P, Jiménez-Muro A, Marqueta A. Resultados del tratamiento del tabaquismo en una unidad especializada. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:669–73.
28. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes Rb, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71–2.
29. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med*. 2009;169:2148–55.
30. Rovina N, Nikoloutsou I, Katsani G, Dima E, Fransis K, Roussos C, et al. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation in actual clinical practice. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3:279–87.
31. Hoogendoorn M, Welsing P, Rutten-van Mólken MP. Cost-effectiveness of varenicline compared with bupropion, NRT, and nortriptyline for smoking cessation in the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:51–61.
32. Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008;179:135–44.