

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL: VARENICLINA A BAJAS DOSIS EN  
PAUTA CORTA FRENTE A PAUTA ESTÁNDAR EN LA  
TASA DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA.**

**Autora:** Carolina Panadero Paz

**Directores:** Teodoro Montemayor Rubio y Agustín Valido Morales

**Tutor:** Juan Polo Padillo

Sevilla, Septiembre de 2018.

*A Pedro y a Pedrito.*

# INDICE

## Tabla de contenido

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>5</b>  |
| 1.1. Concepto de tabaquismo, epidemiología y patología asociada. ....                                   | 6         |
| 1.2. Diagnóstico y tratamiento del tabaquismo.....  | 8         |
| 1.3. Vareniclina.....   | 10        |
| <b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>  | <b>14</b> |
| 2.1. Hipótesis:.....  | 15        |
| 2.2. Objetivos y propósitos del estudio: .....  | 15        |
| <b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>  | <b>16</b> |
| 3.1. Diseño y población del estudio .....   | 17        |
| 3.2. Método:.....   | 18        |
| 3.3. Variables analizadas .....   | 21        |
| 3.4. Métodos estadísticos.....  | 24        |
| 3.5. Aprobación del Comité Ético.....   | 25        |
| 3.6. Agencias financiadoras .....   | 26        |
| 3.7. Conflictos de intereses.....   | 26        |
| <b>IV. RESULTADOS.....</b>  | <b>27</b> |
| 4.1. Características basales.....   | 29        |
| 4.2. Tasas de abstinencia a un año .....  | 31        |
| 4.3. Efectos secundarios .....  | 32        |
| 4.4. Adherencia al tratamiento.....   | 34        |
| 4.5. Efecto del género en la abstinencia tabáquica y según pautas de tratamiento .....                  | 35        |
| 4.6. Efecto de las comorbilidades sobre la abstinencia y según pautas de tratamiento .....              | 36        |
| 4.7. Evolución de las escalas de ansiedad y depresión tras el programa de deshabituación tabáquica..... | 38        |
| <b>V. DISCUSIÓN .....</b>   | <b>41</b> |
| 5.1. Hallazgos principales del estudio .....  | 42        |
| 5.1.1 Tasas de abstinencia a un año.....  | 42        |
| 5.1.2. Efectos secundarios.....   | 48        |
| 5.1.3. Adherencia al tratamiento.....   | 49        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5.2. Otros hallazgos del estudio.....</b>  | <b>50</b> |
| 5.2.1. Características basales.....   | 50        |
| 5.2.2. Efecto del género en la abstinencia tabáquica.....   | 52        |
| 5.2.3. Efectos de las comorbilidades de los pacientes sobre la abstinencia.....                                 | 54        |
| 5.2.4. Ansiedad, depresión, y la evolución de las escalas HADS tras el programa de deshabitación tabáquica..... | 55        |
| <b>5.3. Limitaciones del estudio .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>  | <b>58</b> |
| <b>VII. RESUMEN.....</b>  | <b>60</b> |
| <b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>   | <b>63</b> |
| <b>IX. ABREVIATURAS.....</b>  | <b>74</b> |
| <b>X. ANEXOS.....</b>   | <b>76</b> |

## **I. INTRODUCCIÓN**

# I. INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DEL TEMA

## **1.1. Concepto de tabaquismo, epidemiología y patología asociada.**

El tabaquismo es la adicción al tabaco, provocada por la nicotina, que actúa sobre el sistema nervioso central, provocando una dependencia física y psicológica. Se trata de una enfermedad adictiva crónica reconocida por la OMS<sup>1</sup> con el código F-17, con una elevada prevalencia (alrededor de un tercio de la población mundial es fumadora) y es la primera causa de mortalidad prevenible en los países desarrollados. Según datos de la OMS, entre 4 y 5 millones de personas mueren cada año en el mundo como consecuencia del consumo de tabaco y, si no se adoptan las medidas necesarias, se prevé que 2030 haya más de 8 millones de defunciones por año, ocurriendo más del 80% en países en desarrollo. <sup>1</sup>

Además, los fumadores también son más propensos a sufrir una variedad de enfermedades, con una clara asociación entre el consumo de tabaco y el mayor riesgo de morbimortalidad por numerosas causas: patología tumoral, enfermedades pulmonares, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas. por lo que es fundamental su identificación e intervención por parte del personal sanitario.

Según el Eurobarómetro de 2017 <sup>2</sup> el 26% de los encuestados son fumadores, y España ocupa el noveno lugar en la lista con un 28%, 2 puntos por encima de la media europea, aunque hay que destacar que se ha observado una reducción de cuatro puntos producida desde 2012, donde se declaraban fumadores un 33% de los españoles.

Además, el tabaquismo presenta una edad de inicio precoz (13,4 años de media en España) y desde 2014 se ha observado un aumento en el consumo en el grupo de edad de 15-24 años (del 24% al 29%).

Respecto al sexo, los hombres (30%) tienen más probabilidades de fumar que las mujeres (22%) aunque se ha producido un descenso en el porcentaje de hombres que fuman, al revés de lo que ocurre en las mujeres de manera que las diferencias por sexo se han acortado en los últimos años.

Muy significativas han sido las medidas de control de consumo que se comenzaron a aplicar a finales de siglo XX, así como las medidas encaminadas a la prevención del tabaquismo se han ido desarrollando en los últimos años, en concreto en el ámbito sanitario con la creación de unidades especializadas en tabaquismo, haciéndose necesarias para conseguir reducir notablemente la incidencia y la prevalencia de fumadores. <sup>3</sup>

## 1.2. Diagnóstico y tratamiento del tabaquismo

Todo profesional sanitario debería ser capaz de detectar el hábito tabáquico, y realizar una intervención mínima debido al carácter prevenible de esta enfermedad, así como ofrecer las herramientas terapéuticas adecuadas para dejar de fumar, o bien derivar a una unidad de deshabituación en los casos que proceda.

El proceso diagnóstico se inicia con una historia clínica completa <sup>4</sup> que incluya antecedentes patológicos generales y de tabaquismo, recogiendo el número de cigarrillos consumidos a partir del número paquetes/año (IPA), si se ha realizado algún intento de abandono previamente y mediante qué tratamiento, así como los motivos de recaída. Debe constar la fase de abandono en la que se encuentra el paciente, de cara a guiar la intervención terapéutica que se va a realizar. Es conveniente realizar un análisis de la dependencia física causada por la nicotina (que se realiza mediante el test de Fagerström), así como de la motivación para dejar de fumar con el test de Richmond. Asimismo, se recomienda realizar una medición de los niveles de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado ya que nos da información sobre el grado de tabaquismo y nos permite valorar el riesgo de desarrollar patología relacionada con el consumo de tabaco.

En el caso de fumadores que no quieran dejar el tabaco, se debe comenzar con una entrevista que va encaminada a estimular la motivación para el abandono. Una vez que el fumador lo contemple, el tratamiento más eficaz consta de una combinación de tratamiento farmacológico para aliviar la dependencia física que el sujeto tiene por la nicotina y un asesoramiento psicológico mediante una intervención cognitivo-conductual para combatir la dependencia psíquica que el



fumador tiene por el consumo inhalado del tabaco<sup>5</sup>. Es sabido que las estrategias de apoyo conductual, como las realizadas por teléfono, y el consejo individual mejoran las posibilidades de abstinencia a largo plazo<sup>678</sup>.

Según la OMS, el tabaquismo está caracterizado por la presencia de recaídas a lo largo de su evolución, por lo que su prevención es importante evitando los desencadenantes que provoquen reflejos de consumo de tabaco. Además los pacientes con diagnóstico previo de ansiedad o depresión presentan peores tasas de abandono 9 por lo que es importante contemplar este antecedente a la hora de iniciar cualquier tipo de terapia.

Respecto a la terapia farmacológica, los fármacos de primera elección que han demostrado ser eficaces para dejar de fumar con nivel de evidencia A son: la terapia sustitutiva de nicotina (TSN), Bupropion y Vareniclina.<sup>10</sup>

Terapia sustitutiva de nicotina (TSN): Se basa en la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos para disminuir el síndrome de abstinencia<sup>11</sup> La podemos encontrar en forma de chicle, inhalador bucal, pastilla, spray nasal o parche. En fumadores con dependencia severa (7 o más puntos en el test de Fagerström) los parches no han demostrado aumentar el éxito en el abandono del tabaco por sí solos. Como efectos secundarios encontramos náuseas, cefaleas o sensación de mareo.<sup>12</sup>

Bupropion: Es un antidepresivo monocíclico que se utiliza para el tratamiento de deshabitación tabáquica confirmándose su eficacia y seguridad en 2002<sup>13</sup>. Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de dopamina y

noradrenalina y se comporta como un antagonista no competitivo del receptor nicotínico disminuyendo los síntomas de abstinencia a la nicotina<sup>14</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son: insomnio, boca seca y cefalea. El más grave son las convulsiones por lo que en pacientes con epilepsia o riesgo de sufrirlas está contraindicado.

Vareniclina: Es la molécula más específica para el tratamiento de la deshabituación tabáquica y se encuentra desarrollada en el siguiente apartado.

### **1.3. Vareniclina**

Vareniclina es un medicamento para tratar la adicción al tabaco. Se desarrolló en 1997<sup>15</sup>, y se describe como un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de la acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ .

Su eficacia se basa en un doble efecto: una actividad agonista parcial, donde su unión al receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  provoca alivio en los síntomas de abstinencia, y una actividad antagonista, al prevenir la unión de la nicotina a los receptores reduciendo los efectos de recompensa y refuerzo de fumar<sup>16</sup>.

Los datos de eficacia y seguridad han sido demostrados en múltiples trabajos<sup>17-22</sup> y según una revisión de la Cochrane de 2016<sup>23</sup>, la evidencia de 27 ensayos clínicos indica que el tratamiento con Vareniclina aumenta de 2 a 3 veces la tasa de éxito de abandono del tabaco respecto a placebo<sup>23</sup> tanto a corto como a largo plazo<sup>20</sup> así como sobre Bupropion y TSN<sup>24,25</sup>.

Según ficha técnica, las instrucciones de administración habituales son:

- Durante la primera semana los sujetos podrán fumar y deberán utilizar el fármaco a dosis de 0.5 mg una vez al día, durante los tres primeros días
- Posteriormente tomarán el fármaco a dosis de 0.5 mg dos veces al día hasta completar la primera semana.
- Pasado este tiempo, el sujeto deberá abandonar el consumo de tabaco y comenzar a utilizar el fármaco a dosis de 1 mg dos veces al día hasta completar 12 semanas de tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) son gastrointestinales, en especial las náuseas (alrededor de un 28%)<sup>19,26</sup>. Éstas se manifestaron principalmente en la primera semana de tratamiento con una gravedad de leve a moderada, suelen disminuir con el tiempo, desapareciendo en muchos casos<sup>27</sup> y raramente condujeron al abandono del tratamiento (2,6%). Otros de los efectos adversos como el insomnio ocurrieron en un 14%, y los sueños anormales y la cefalea se manifestaron en un 11%.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización en Europa, se notificaron casos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida en pacientes que recibían tratamiento con Vareniclina. Dado que el hecho de dejar de fumar se puede asociar con síntomas depresivos y éstos pueden incluir la ideación o intento de suicidio, era difícil conocer si estos síntomas eran debidos al medicamento, a dejar de fumar o a ambos factores. En abril de 2016 se publicó el estudio EAGLES<sup>28</sup> y sus resultados establecieron que el uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos no estaba asociado con un

incremento significativo de eventos neuropsiquiátricos adversos en comparación con placebo.

En el momento actual, la eficacia de este tratamiento depende de varios factores, es habitual que el paciente no cumplimente todo el tratamiento debido a la larga duración y al coste que supone al no estar financiado por el Sistema Sanitario Público, y esto conlleva, en muchas ocasiones la recaída en el hábito tabáquico<sup>29</sup>. Asimismo, los efectos adversos experimentados parecen estar asociados con una mayor tasa de interrupción del tratamiento<sup>30</sup>. Todo esto sugiere una necesidad de búsqueda de estrategias para minimizar el impacto de los efectos adversos y aumentar la adherencia al tratamiento garantizando de esta manera una tasa de abstinencia mayor.

Según las revisiones de la Cochrane de 2016<sup>23</sup> y 2013<sup>31</sup> se han hecho diversos estudios con variaciones en el uso de Vareniclina, pero la mayoría en comparación con placebo. Sin embargo, hay pocos estudios realizados hasta ahora en los que se compara Vareniclina en diferentes pautas de administración y a diferentes dosis:

Respecto a la duración del tratamiento, se observó que con pautas más largas de hasta 6 meses<sup>27,32,33</sup>, se conseguían mejores resultados de abstinencia ya que disminuía la probabilidad de recaída. También se evaluaron pautas cortas y se observó que con menos de 5 semanas de tratamiento los resultados empeoraban de manera significativa<sup>29</sup>.

Hay 4 estudios realizados que evalúan dosis más bajas de vareniclina<sup>17,18,34,35</sup> y en 3 de ellos se compara la dosis estándar con una dosis más baja obteniendo como resultados una discreta mejoría en la tasa de abstinencia a un año en el

grupo que recibía la dosis estándar (RR 1.25). En contraposición a esto, en todos ellos se observó una menor incidencia de efectos secundarios en los grupos de tratamiento que recibían dosis menores. Un trabajo comparó la dosis estándar con una dosis más elevada durante 12 semanas <sup>36</sup> sin hallar mejores resultados en síndrome de abstinencia y tasa de abandono del tabaco.

En la unidad de tabaquismo del Hospital Virgen Macarena se han validado pautas más cortas comparando dosis estándar con mitad de dosis, ambas durante 8 semanas de tratamiento <sup>37</sup> en la que se ha comprobado que una dosis menor puede ser igual de eficaz que la dosis estándar. Sin embargo, no existen estudios previos comparando la pauta estándar de 12 semanas a dosis de 1 mg cada 12 horas con una pauta más corta de 8 semanas a mitad de dosis, con el objetivo de lograr mejores resultados en adherencia al disminuir el coste del tratamiento completo, menores efectos secundarios al reducir la dosis, y por tanto una mayor tasa de abstinencia.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### **2.1. Hipótesis:**

El empleo de Vareniclina a bajas dosis en pauta corta podría ser igual de eficaz que la dosis estándar, en cuanto a abstinencia, efectos secundarios y adherencia al tratamiento.

### **2.2. Objetivos y propósitos del estudio:**

El objetivo principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de Vareniclina, a mitad de dosis (0,5 mg 2 veces al día durante 8 semanas (pauta corta), comparada con la dosis estándar (1 mg 2 veces al día, durante 12 semanas) en fumadores que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena, en términos de tasa de abstinencia a un año.

Como objetivos secundarios se estudiaron la incidencia de efectos adversos y la adherencia en cada uno de los grupos, así como la manera en la que influyen en la abstinencia las distintas comorbilidades y el género.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



### III. MATERIAL Y MÉTODOS.

#### 3.1. Diseño y población del estudio

Ensayo clínico abierto aleatorizado y prospectivo con 2 grupos paralelos. Se incluyeron los pacientes que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla a lo largo de un año. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados e incluidos en la muestra final (análisis por intención de tratar).

a) Criterios de inclusión:

-Fumadores activos con un índice de consumo acumulado tabáquico recogido como índice paquetes/año (IPA)  $\geq 10$  paquetes / año,

-Edad comprendida entre 20 y 80 años.

-Aceptar iniciar el programa de deshabituación tabáquica de la unidad mediante firma de consentimiento informado (anexo 1).

b) Criterios de exclusión:

-Embarazo, lactancia o estar en programa de fertilidad.

-Sujetos que presenten enfermedad neoplásica avanzada o enfermedad renal crónica avanzada.

### **3.2. Método:**

Los pacientes que fueron incluidos en el estudio acudieron a la consulta de deshabituación tabáquica por iniciativa propia o bien eran remitidos desde otras consultas de atención especializada.

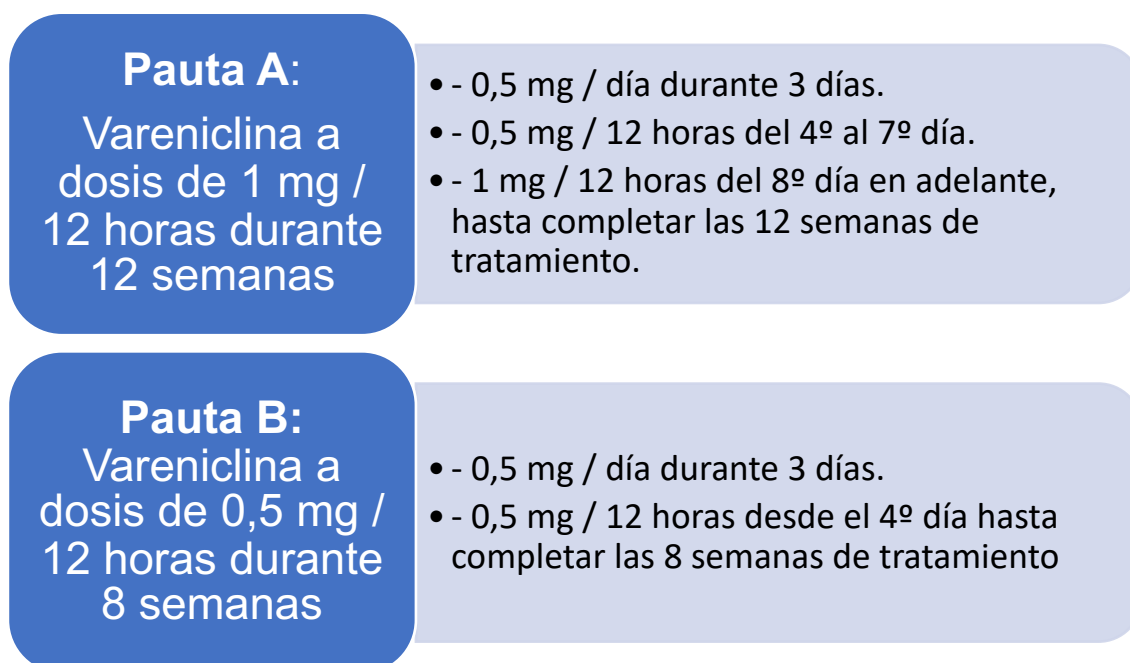
El programa de deshabituación tabáquica que se llevó a cabo durante el estudio fue el mismo que se sigue con los demás fumadores que acuden a la Unidad de Tabaquismo. Se trata de una combinación entre el tratamiento farmacológico con Vareniclina y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual llevado a cabo por una psicóloga especializada, comenzando con una visita basal y revisiones posteriores a los 15 días, primer, segundo y tercer mes, a los 6 meses, finalizando el seguimiento al año.

En la visita inicial realizada por un neumólogo especializado, se comprobaron los criterios de inclusión y exclusión, y se propuso la participación en el estudio, firmando posteriormente un consentimiento informado (anexo 1). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, incluyendo comorbilidades, como factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y obesidad), patología respiratoria (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], síndrome de apnea-hipopnea del sueño [SAHS] y asma bronquial), así como patología psiquiátrica. Respecto a la historia tabáquica previa, se registró el consumo acumulado a partir del IPA, intentos previos de abandono, así como el tipo de tratamiento utilizado para ello.

Durante esta visita inicial se evaluó la dependencia a la nicotina y la motivación para dejar de fumar mediante los test de Fagerström y Richmond respectivamente (anexos 3 y 4). Se recogió la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en la población en estudio con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) (anexo 4)

Durante la exploración, se realizó a cada paciente una cooximetría basal a partir del CO espirado y se repitió en cada una de las visitas.

Durante esta primera visita se aleatorizaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión a una de las 2 pautas:



*Figura A. Pautas a estudio*

Cuando los participantes eran asignados a cada grupo de tratamiento, se aconsejó una pauta reductora de cigarrillos a partir del número de cigarrillos que

fumaban al día, disminuyendo proporcionalmente la cantidad consumida, durante 10 días desde el inicio de la primera toma de Vareniclina hasta la interrupción total del consumo.

Respecto a la terapia cognitivo conductual realizada en cada una de las visitas, ésta fue llevada por la psicóloga de la unidad mediante un asesoramiento individual aportando técnicas para solventar situaciones de riesgo durante el proceso del abandono, así como proporcionando un apoyo social incluso facilitando visitas adicionales si era necesario, a través de cita reglada o bien mediante entrevista telefónica.

En las sucesivas visitas, una vez iniciado el tratamiento, se evaluaron las reacciones adversas causadas por la medicación. En caso de experimentar algún efecto secundario, se les ofreció a los pacientes contactar por teléfono con la consulta.

En aquellos pacientes que fracasaron en la abstinencia tabáquica o que recayeron tras haberlo dejado se les ofreció escoger entre comenzar el programa de nuevo en el futuro o probar otro tratamiento. Se contactó con aquellos que no acudieron a la visita final de seguimiento para darles una nueva cita en la consulta. Todos los sujetos con los que finalmente no se pudo contactar (hasta un total de 5 intentos de contacto) fueron considerados como recaídas en el hábito tabáquico, y se incluyeron en la muestra final analizada (análisis por intención de tratar).

La valoración clínica y psicológica fue llevada a cabo, en cada caso, por un único profesional, para evitar el sesgo que pudiera producir la interpretación por profesionales diversos.

### **3.3. Variables analizadas**

\*Variable principal:

-Tasa de abstinencia continua a un año:

Definición: Número de fumadores que son adjudicados a una de las pautas a estudio y se mantienen sin fumar a los 12 meses del inicio del programa de deshabituación tabáquica (seguimiento a los 12 meses del día de abandono) x 100/ Fumadores registrados que inician dicho programa. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Confirmada mediante declaración del paciente y constatada mediante cooximetría a partir del monóxido de carbono en partes por millón de aire espirado (ppmCO).

Se consideró consumo activo de tabaco la declaración positiva del sujeto y la presencia de un valor de CO en aire espirado mayor de 7 ppm<sup>38</sup> en cualquier momento después del día 10 de tratamiento (fecha en la que el sujeto deja de fumar definitivamente).

Aquellos sujetos que no acudieron a la última visita al año se incluyeron igualmente en el análisis por intención de tratar y se consideraron como recaídas en el hábito tabáquico.

### \*Variables secundarias

#### - Efectos secundarios:

Fueron recogidos mediante auto-reporte: Variable cualitativa dicotómica: Si: presencia del síntoma, No: no se cumple el criterio anterior. Se catalogaron como: gastrointestinales: siendo el más frecuente las náuseas, aunque también se incluye acidez de estómago, vómitos, dolor abdominal y flatulencias; cefalea; Insomnio; sueños anormales, pesadillas; y otros menos frecuentes (bajada de ánimo, dificultad para concentración, mareos, cambios en el sentido del gusto, dolor articular, erupción cutánea, etc.)

#### - Adherencia al tratamiento en cada uno de los grupos:

Variable cualitativa categórica: (1: adherencia al tratamiento, 2: no tomó el tratamiento). En este estudio, la adherencia total fue definida como haber comprado e iniciado el tratamiento pautado; La adherencia se midió mediante auto-reporte de los pacientes durante las diferentes visitas.

### \*Otras variables:

- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años completos desde el nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio.

- Sexo: variable cualitativa dicotómica (1: hombre, 2: mujer),

- Consumo de tabaco y su consumo acumulado mediante el índice paquetes/año (IPA), variable cuantitativa. Se calculó mediante la fórmula  $n^{\circ}$  cigarrillos/día x años fumando /20, reflejada como índice paquetes /año.
- Intentos previos de dejar de fumar expresada en número total de intentos (variable cuantitativa) y, en caso afirmativo, medicamento o terapia utilizada para ello (TSN, Bupropion, Vareniclina y otros métodos).
- Niveles de monóxido de carbono (CO) en aire espirado: Analizado mediante un cooxímetro tipo Micro-Smokerlyzer (Modelo Micro CO, marca Micro Medical Limited, Kent, Reino Unido). Mediante esta técnica es posible conocer de manera inmediata y no invasiva los niveles de CO que el sujeto tiene en el aire que espira, y nos proporciona datos sobre el grado de tabaquismo del mismo<sup>39</sup>. Se le pidió a cada participante que realizase una inspiración profunda seguida de una pausa de apnea de 15 segundos, exhalando lentamente después a través de la boquilla del cooxímetro. Se estableció un punto de corte de 7 ppm para discriminar a los fumadores (>7 ppm) de los no fumadores (<7 ppm)<sup>38</sup>.
- Dependencia a la nicotina mediante el test de Fagerström (anexo 2): variable cuantitativa. Este test mide el grado de dependencia física a la nicotina (dependencia baja: de 0 a 2 puntos, media: de 3 a 5 puntos, fuerte: de 6 a 7 puntos y muy fuerte: de 8 a 10 puntos)<sup>40</sup>
- Motivación para dejar de fumar mediante el test de Richmond (anexo 3): variable cuantitativa (motivación máxima: de 7 a 10 puntos, moderada: de 4 a 6 puntos, baja:  $\leq$  3 puntos)<sup>41</sup>.

- Enfermedades concomitantes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), así como la presencia de ansiedad y/o depresión. Se exigió documentar el diagnóstico mediante estudio de sueño en SAHS,  $FEV_1/FVC < 70\%$  y en tratamiento en caso de EPOC, criterios GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) en el asma bronquial, confirmación analítica de sus especialistas y en tratamiento vigente en el resto de patologías. Todas ellas como variables cualitativas dicotómicas (Si: historia previa de la patología /No: no cumple el criterio anterior).

- Evaluación de posibles síntomas de ansiedad y depresión mediante la escala HADS (escala hospitalaria de ansiedad y depresión)(anexo 4) y su variación a lo largo de los meses de tratamiento y seguimiento. Variable cuantitativa con un rango de puntuación de 0 a 21 para cada subescala, considerándose valores  $\geq 11$  como problema clínico,  $\geq 8$  como posible problema clínico y  $\leq 7$  como dentro de la normalidad <sup>42</sup>.

### **3.4. Métodos estadísticos**

El estudio fue diseñado para detectar una odds ratio (OR) de 2 para Vareniclina 1 mg vs 0,5 mg, basada en una tasa de abstinencia del 38 % con 1 mg y del 23 % con 0,5 mg a un año, calculándose que se necesitaban 512 pacientes para conseguir una potencia del 95 % con un nivel de significación  $\alpha$  de 0,5. Para éste cálculo se utilizó el programa estadístico nQuery Advisor versión 4.0 (Elashoff, Dixon, Crede y Fotheringham, 2000, Estados Unidos), Para minimizar efecto



de pérdidas durante el estudio se incluyeron más participantes a la muestra final, siendo la definitiva de 299 pacientes en la pauta A y 294 pacientes en la pauta B.

La aleatorización fue llevada a cabo por un estadístico de nuestro hospital, que generó una lista de asignación a 2 grupos para 600 pacientes, utilizando bloques de 10 generados por ordenador (aleatorización por bloques) mediante MAS Software (Versión 2.1, Glaxo Wellcome).

Los datos se analizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics for Windows, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Las variables cuantitativas, expresadas como media  $\pm$  desviación estándar, se compararon mediante t de Student. En cuanto a las variables cualitativas, se expresaron en porcentajes y se compararon mediante Chi-cuadrado o bien mediante el test exacto de Fisher. El nivel mínimo de significación estadística fue  $p < 0,05$ . La estimación puntual se complementó con una estimación por intervalos de confianza (IC) del 95 %.

### **3.5. Aprobación del Comité Ético**

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

Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena. Todos los pacientes han participado en el estudio mediante consentimiento informado (anexo 1).

### **3.6. Agencias financiadoras**

El proyecto ha sido aprobado y cuenta con financiación parcial por parte de la Fundación Neumosur.

### **3.7. Conflictos de intereses**

No se declaran.

## **IV. RESULTADOS**

## IV. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 593 pacientes que acudieron a la unidad de tabaquismo, de los cuales a 299 pacientes se les adjudicó la pauta A y a 294 pacientes se les adjudicó la pauta B. En la figura B se adjunta el flujo de pacientes a lo largo del estudio, siendo las pérdidas durante éste de 28 pacientes (17 pacientes en la pauta A y 11 pacientes en la pauta B), no obstante, fueron incluidos en el análisis por intención de tratar.

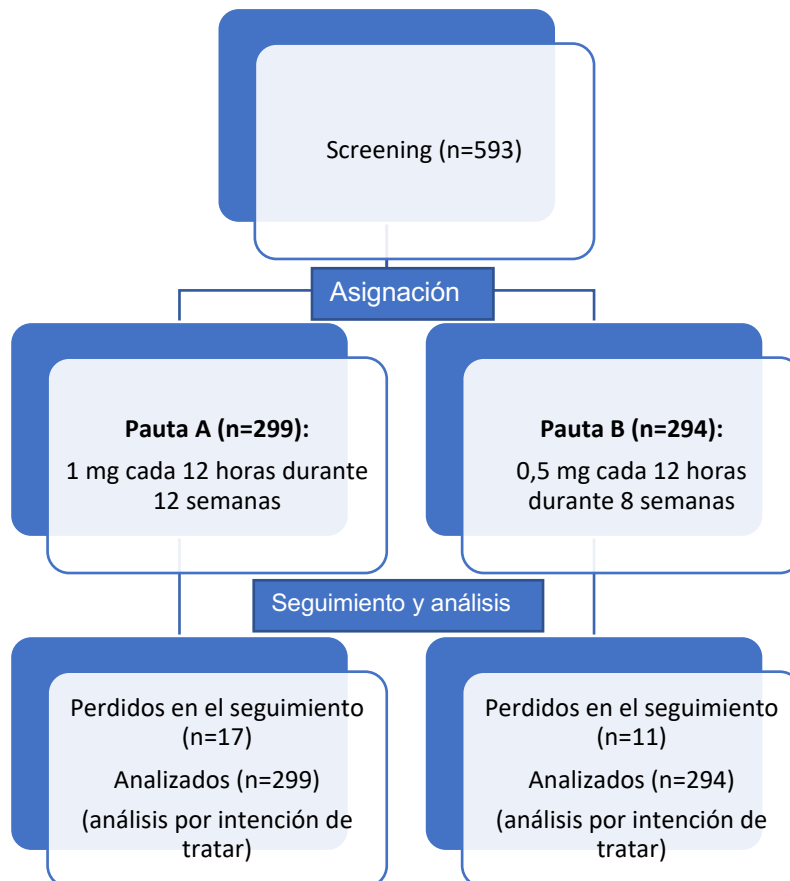


Figura B. Flujo de participantes a lo largo del estudio.

## 4.1. Características basales

Las características basales del total de pacientes y de cada grupo se encuentran reflejadas en las tablas 1 y 2. Del total de pacientes, un 57% fueron varones con una edad media de  $51,3 \pm 11,1$  años.

Respecto a la historia tabáquica, el consumo acumulado de tabaco (IPA) medio fue de 36,8 paquetes/año. Un 39,5% lo había intentado abandonar previamente, con un número medio de abandonos de 1 intento, con diferentes opciones terapéuticas, siendo un 2,2% con TSN, un 3,4% con bupropion, un 3,4% con vareniclina y un 5,2% con otras terapias (acupuntura, hipnosis, etc.). La mayor parte de los pacientes, un 85,7% lo había intentado sin ayuda. El CO basal medio registrado fue de  $26,6 \pm 12,9$  ppm. La dependencia nicotínica media medida por el test de Fagerström, ( $6,2 \pm 2,2$ ) indicaba una dependencia moderada, y la motivación media para dejar de fumar medida por el test de Richmond ( $8,3 \pm 0,8$ ) indicaba una motivación alta.

Tabla 1. *Características basales de los participantes*

|                                 | Pauta A               | Pauta B               | Población total       | P valor |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Población (n)                   | n=299                 | n=294                 | n=593                 |         |
| Varones/mujeres                 | 179 / 120             | 159 / 135             | 338 / 255             | p=0,159 |
| (%varones/%mujeres)             | 53% / 47%             | 47% / 53%             | 57% / 43%             |         |
| Edad media                      | 50,88 ( $\pm 10,9$ )  | 51,8 ( $\pm 11,14$ )  | 51,36 ( $\pm 11,06$ ) | p=0,935 |
| Hª tabáquica (IPA) <sup>1</sup> | 38,27 ( $\pm 19,09$ ) | 34,65 ( $\pm 17,18$ ) | 36,48 ( $\pm 18,25$ ) | p=0,063 |
| COex inicial (ppm) <sup>2</sup> | 27,78 ( $\pm 11,65$ ) | 25,57 ( $\pm 13,94$ ) | 26,68 ( $\pm 12,87$ ) | p=0,093 |
| Test de Fagerström <sup>3</sup> | 6,61 ( $\pm 2,11$ )   | 5,83 ( $\pm 2,27$ )   | 6,22 ( $\pm 2,22$ )   | p=0,263 |
| Test de Richmond <sup>4</sup>   | 8,29 ( $\pm 0,69$ )   | 8,26 ( $\pm 0,94$ )   | 8,28 ( $\pm 0,83$ )   | p=0,256 |

**Nota:** Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar (en el caso de variables cuantitativas) y en frecuencia absoluta y porcentaje (%) en el caso de variables cualitativas. <sup>1</sup>IPA: índice paquetes/año. <sup>2</sup>COexppm: monóxido de carbono espirado expresado en partes por millón. <sup>3y4</sup>Test de Fagerström y Test de Richmond: puntuaciones totales del test. (anexos 2 y 3).

Las comorbilidades asociadas que más frecuentemente se registraron fueron hipertensión arterial (HTA), síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), diagnóstico previo de ansiedad/depresión, dislipemia (DLP) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Tabla 2. *Comorbilidades de los participantes del estudio*

|                    | Pauta A    | Pauta B    | Total       | P valor |
|--------------------|------------|------------|-------------|---------|
| HTA <sup>1</sup>   | 88 (29,4%) | 85 (28,9%) | 173 (29,2%) | p=0,597 |
| Dislipemia         | 57 (19,1%) | 54 (18,4%) | 111 (13%)   | p=0,834 |
| DM <sup>2</sup>    | 30 (10%)   | 26 (8,8%)  | 56 (9,4%)   | p=0,675 |
| CI <sup>3</sup>    | 19 (6,4%)  | 17 (5,8%)  | 36 (6,1%)   | p=0,864 |
| SAHS <sup>4</sup>  | 62 (20,7%) | 72 (24,5%) | 134 (22,6%) | p=0,282 |
| EPOC <sup>5</sup>  | 52 (17,4%) | 42 (14,3%) | 94 (15,9%)  | p=0,313 |
| Asma               | 14 (4,7%)  | 32 (10,9%) | 46 (7,8%)   | p=0,005 |
| Ansiedad/depresión | 52 (17,4%) | 71 (24,1%) | 123 (20,7%) | p=0,044 |

**Nota.** Variables cualitativas, valores expresados como frecuencia absoluta y porcentaje (%) <sup>1</sup>HTA: Hipertensión arterial <sup>2</sup>DM: Diabetes mellitus <sup>3</sup>CI: Cardiopatía isquémica <sup>4</sup>SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño. <sup>5</sup>EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se realizó una comparación entre ambos grupos para todas las características basales y se observó que ambas poblaciones fueron bastante homogéneas, excepto en la población asmática, que había el doble de pacientes con asma en

la pauta B (10.9% frente a 4,7%;  $p=0,005$ ), así como en la población con diagnóstico previo de ansiedad y/o depresión, en la que también había más sujetos con esta patología en la pauta B (24,1% frente a 17,4%;  $p=0,044$ )

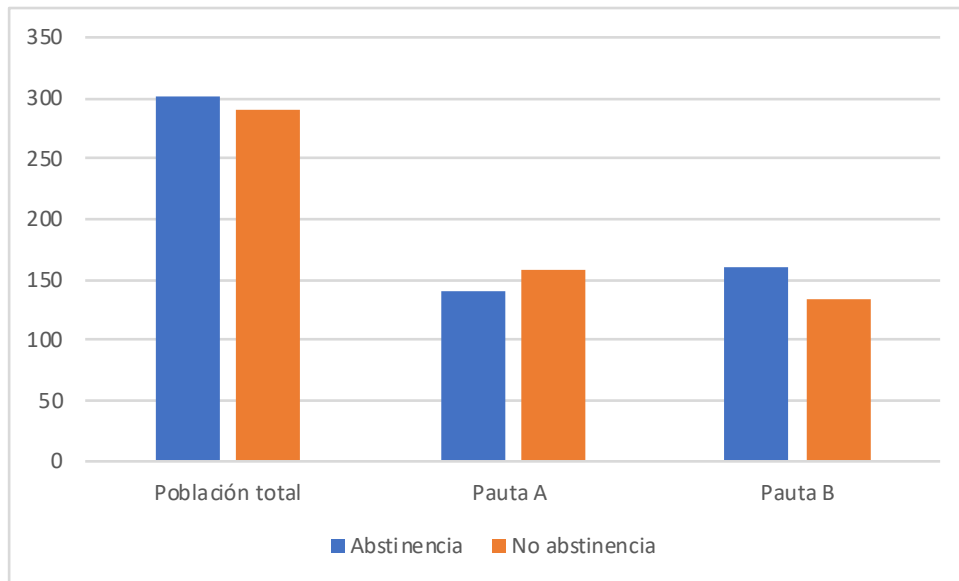
## 4.2. Tasas de abstinencia a un año

La tasa de abstinencia a un año fue de 47,2 % para la pauta A (1 mg cada 12 horas durante 12 semanas) y de 54,8 % para la pauta B (0,5 mg cada 12 horas durante 8 semanas) (OR, 1,36; IC 95% 0,98-1,87;  $p = 0,071$ ). figura X. La abstinencia a un año fue confirmada por la medición de CO espirado que fue de  $3,09 \pm 1,2$  ppm para la pauta A y  $3,01 \pm 1,1$  ppm para la pauta B.

Tabla 3. *Tasas de abstinencia a un año.*

|                         | Abstinencia | No abstinencia |
|-------------------------|-------------|----------------|
| Población total (n=593) | 302 (50,9%) | 291 (49,1%)    |
| Pauta A (n=299)         | 141 (47,2%) | 158 (52,8%)    |
| Pauta B (n=294)         | 161 (54,8%) | 133 (45,2%)    |

**Nota:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pauta A y pauta B en cuanto a la abstinencia a un año (OR, 1,36; IC 95% 0,98-1,87;  $p = 0,071$ )



*Figura C. Tasas de abstinencia a 1 año*

### **4.3. Efectos secundarios**

El 30.5 % de los pacientes que completaron el programa presentaron al menos un efecto secundario, siendo los más frecuentes el insomnio (12,6% de los pacientes que siguieron el tratamiento) y los de tipo gastrointestinal, fundamentalmente náuseas (12.4 %). También se registraron como efectos secundarios: cefaleas (3.3 %), pesadillas (1.4 %) y otros (0,7%). (Tabla 4)

Según pautas, del total de pacientes que tomaron el tratamiento se observó una incidencia de efectos secundarios significativamente mayor con la pauta A, siendo un 35.9 % (70 pacientes) que tuvieron al menos un efecto secundario, frente a un 25.9 % (58 pacientes) en la pauta B. (OR, 1,6; IC 95% 1,05 – 2,43;  $p=0,033$ ). (Figura D)



Tabla 4. *Efectos secundarios*

|                               | Pauta A (n=195) | Pauta B (n=224) | Total (n=419) |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| No efectos adversos           | 125 (64,1%)     | 166 (74,1%)     | 291(69,5%)    |
| Efectos adversos <sup>1</sup> | 70 (35,9%)      | 58 (25,9%)      | 128(30,5%)    |
| Insomnio                      | 26 (13,3%)      | 27 (12,1%)      | 53 (12,6%)    |
| Gastrointestinales            | 35 (17,9%)      | 17 (7,6%)       | 52 (12,4%)    |
| Cefalea                       | 6 (3,1%)        | 8 (3,6%)        | 14(3,3%)      |
| Pesadillas                    | 2 (1%)          | 4 (1,8%)        | 6 (1,4%)      |
| Otros <sup>2</sup>            | 1 (0,5%)        | 2 (0,9%)        | 3 (0,7%)      |

**Nota:** Variables cualitativas, valores expresados como frecuencia absoluta y porcentaje (%) Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de al menos 1 efecto secundario entre ambas pautas (OR, 1,6; IC 95% 1,05 – 2,43; p=0,033). <sup>1</sup> Efectos adversos: recogido como al menos 1 efecto adverso. <sup>2</sup>Otros efectos adversos: bajada de ánimo, dificultad para concentración, mareos, cambios en el sentido del gusto, dolor articular, etc

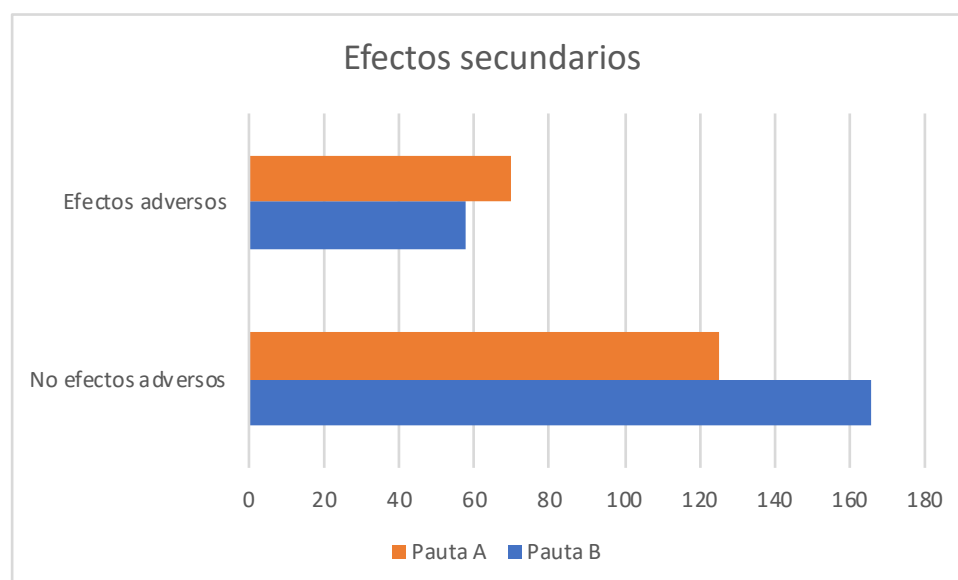


Figura D. *Aparición de al menos 1 efecto adverso según pautas*

El efecto secundario más frecuente fue el insomnio con un 12,6%, con incidencia similar en ambas pautas. El evento adverso que apareció con más diferencia

entre ambas pautas fueron las náuseas, con un 17,9% de frecuencia en los pacientes que tomaron la pauta A frente a un 7,6% en la pauta B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,045$ ) (Figura E).

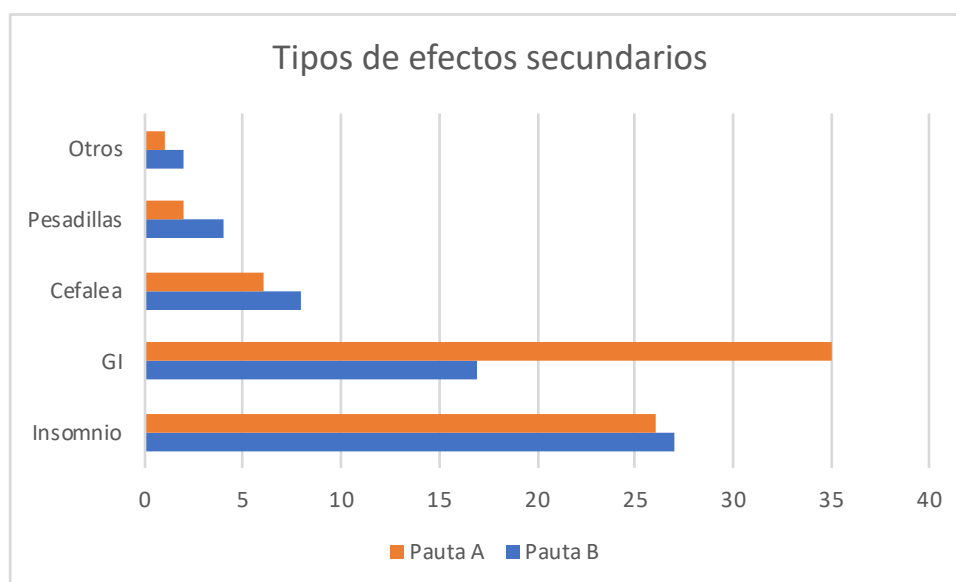


Figura E. Tipos de efectos secundarios según pautas

#### 4.4. Adherencia al tratamiento

Un 70,7% de los pacientes incluidos realizó el tratamiento con una de las dos pautas y de éstos un 70,6% abandonó el hábito tabáquico al año de seguimiento. Un 29,4% de los pacientes no llegaron a comprar la medicación, siendo los motivos mas frecuentes los económicos con un 58,8%.

Según la pauta de tratamiento, la adherencia fue significativamente mayor en la pauta B con un 76,2 % de adherencia respecto a un 65,2 % de adherencia en la pauta A (OR, 1,71; IC 95% 5,4-2,43;  $p = 0,004$ ) (Tabla 5).

Tabla 5. *Adherencia al tratamiento.*

|                         | Adherencia  | No adherencia |
|-------------------------|-------------|---------------|
| Población total (n=593) | 419 (70,7%) | 174 (29,3%)   |
| Pauta A(n=299)          | 195 (65,2%) | 104 (34,8%)   |
| Pauta B (n=294)         | 224 (76,2%) | 70 (23,8%)    |

**Nota:** La adherencia fue significativamente mayor en la pauta B que en la pauta A (OR, 1,71; IC 95% 5,4-2,43; p = 0,004).

#### **4.5. Efecto del género en la abstinencia tabáquica y según pautas de tratamiento**

Se evaluó el efecto del género en la abstinencia tabáquica (Tabla 6), encontrando que el 52,5% de las mujeres que entraron en el estudio finalizaban con éxito el programa, frente al 49.7% de los varones, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,508).

A su vez se comparó por pautas de tratamiento, observando que en la pauta A el 50% de las mujeres dejaban de fumar, contra el 45.3% de los varones, sin ser tampoco una diferencia significativa (p=0,478). En la pauta B se observó que el 54.8% de las mujeres abandonaban el hábito tabáquico respecto al 54,7% de los varones, siendo resultados similares con una p=1.

Tabla 6. Efecto del género en la abstinencia tabáquica

|                         | Sexo                    | Abstinencia | No abstinencia | p valor |
|-------------------------|-------------------------|-------------|----------------|---------|
| Población total (n=593) | Varones<br>n=338 (57%)  | 168 (49,7%) | 170 (50,3%)    | p=0,478 |
|                         | Mujeres<br>n=255 (43%)  | 134 (52,5%) | 121 (47,5%)    |         |
| Pauta A (n=299)         | Varones<br>n=179 (53%)  | 81 (45,3%)  | 98 (54,7%)     | p=0,508 |
|                         | Mujeres<br>n=120(47%)   | 60 (50%)    | 60 (50%)       |         |
| Pauta B (n=294)         | Varones<br>n= 159 (47%) | 87 (54,7%)  | 72 (45,3%)     | P=1     |
|                         | Mujeres<br>n=135 (53%)  | 74 (54,8%)  | 61 (45,2%)     |         |

**Nota:** No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres (p=0,508) en la población global ni tampoco por pautas. (p=0,478 y p=1 respectivamente).

#### 4.6. Efecto de las comorbilidades sobre la abstinencia y según pautas de tratamiento

Para determinar el efecto de las comorbilidades en la abstinencia se analizaron los datos (Tabla 7), y se observó que los pacientes diagnosticados previamente de ansiedad y depresión presentaron significativamente peores tasas de

abandono tabáquico que los que no tenían esta comorbilidad (40.7% Vs 53.6%,  $p=0.011$ ).

Tabla 7. *Efecto de las comorbilidades sobre la abstinencia.*

| Comorbilidad      | n   | Abs C/C <sup>7</sup> | Abs S/C <sup>8</sup> | P valor | Abs PA <sup>9</sup> | Abs PB <sup>10</sup> | P valor |
|-------------------|-----|----------------------|----------------------|---------|---------------------|----------------------|---------|
| HTA <sup>1</sup>  | 174 | 52,3%                | 50,4%                | 0,718   | 42,2%               | 63,5%                | 0,06    |
| Dislipemia        | 111 | 55%                  | 50%                  | 0,4     | 43,9%               | 66,7%                | 0,022   |
| DM <sup>2</sup>   | 56  | 46,4%                | 51,4%                | 0,48    | 33,3%               | 61,5%                | 0,06    |
| CI <sup>3</sup>   | 36  | 47,2%                | 51,2%                | 0,73    | 31,6%               | 64,7%                | 0,093   |
| SAHS <sup>4</sup> | 134 | 55,2%                | 49,7%                | 0,28    | 54,8%               | 55,6%                | 1       |
| EPOC <sup>5</sup> | 94  | 45,7%                | 51,9%                | 0,16    | 32,7%               | 61,9%                | 0,007   |
| Asma              | 46  | 43,5%                | 51,6%                | 0,35    | 42,9%               | 43,8%                | 1       |
| A/D <sup>6</sup>  | 123 | 40,7%                | 53,6%                | 0,011   | 34,6%               | 45,1%                | 0,269   |

**Nota:** Variables cualitativas, valores expresados como frecuencia absoluta y porcentaje (%) <sup>1</sup>HTA: Hipertensión arterial <sup>2</sup>DM: Diabetes mellitus <sup>3</sup>CI: Cardiopatía isquémica <sup>4</sup>SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño. <sup>5</sup>EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. <sup>6</sup> A/D: Ansiedad y/o depresión. <sup>7</sup>Abs C/C: abstinencia con comorbilidad. <sup>8</sup>Abs S/C: abstinencia sin comorbilidad <sup>9</sup>Abs PA: abstinencia en los pacientes con comorbilidad que siguieron la pauta A. <sup>10</sup>Abs PB: abstinencia en los pacientes con comorbilidad que siguieron la pauta B.

Los pacientes que presentaban enfermedades respiratorias (asma y EPOC) dejaban de fumar en menor proporción que los que no presentaban esta patología, aunque esta diferencia no fue significativa ( $p=0.35$  y  $p=0.16$  respectivamente). A su vez, tener SAHS mejoraba el porcentaje de abstinencia respecto a los que no lo tenían, sin ser significativo ( $p=0,28$ ). Con el resto de comorbilidades tampoco se encontró significación estadística en este sentido.

Además, se realizó un análisis de cada una de las comorbilidades según cada pauta de tratamiento, y su efecto en la abstinencia. Se observó que respondían mejor a la pauta B los pacientes que presentaban dislipemia ( $p=0,022$ ) y los pacientes con EPOC ( $p=0,007$ ). Los pacientes que presentaban HTA, diabetes y cardiopatía isquémica presentaban también mejores tasas de abstinencia con la pauta B, aunque estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,06$ ,  $p=0,06$  y  $p=0,093$ , respectivamente). En el resto de las patologías analizadas no se observaron diferencias entre ambas pautas.

#### 4.7. Evolución de las escalas de ansiedad y depresión tras el programa de deshabituación tabáquica

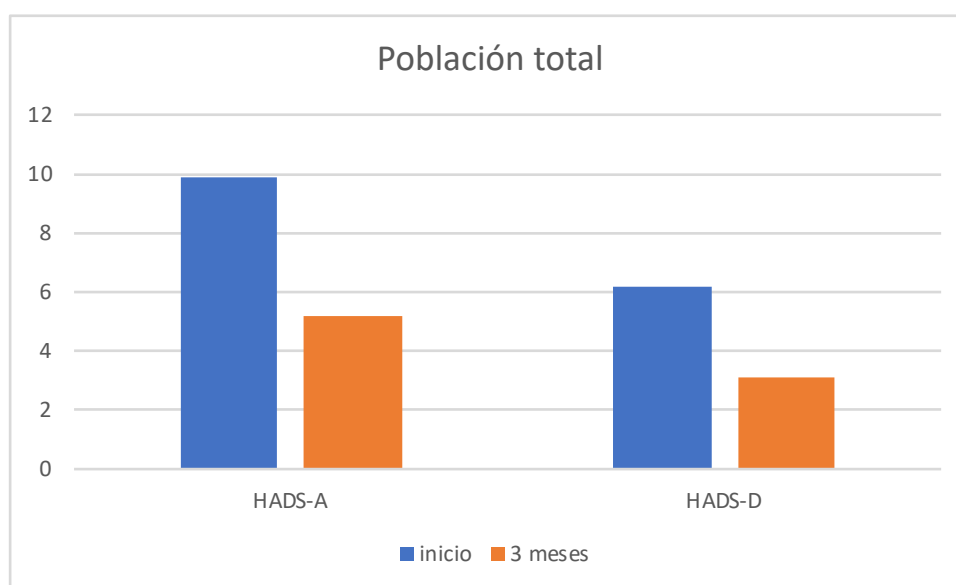
Se analizaron las puntuaciones del cuestionario HADS en la población total, observando en la subescala de ansiedad (HADS-A) una puntuación media basal de  $9,9 \pm 4,3$  considerado como posible problema clínico en el screening. La puntuación media en la subescala de depresión (HADS-D) fue de  $6,02 \pm 4,2$  puntos considerada dentro de la normalidad.

Tabla 8. *Evolución de la escala de ansiedad y depresión (HADS<sup>a</sup>) según pautas*

|                        | HADS-A/D Inicio                      | HADS-A/D 3 meses                      |
|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Población total(n=593) | 9,9( $\pm 4,4$ )/6,02( $\pm 4,2$ )   | 5,14 ( $\pm 3,02$ )/3,07( $\pm 2,7$ ) |
| Pauta A(n=299)         | 10,08( $\pm 4,3$ )/6,37( $\pm 4,2$ ) | 5,47( $\pm 3,1$ )/3,44( $\pm 2,8$ )   |
| Pauta B(n=294)         | 9,7( $\pm 4,5$ )/5,6( $\pm 4,2$ )    | 4,85( $\pm 2,9$ )/2,75( $\pm 2,5$ )   |

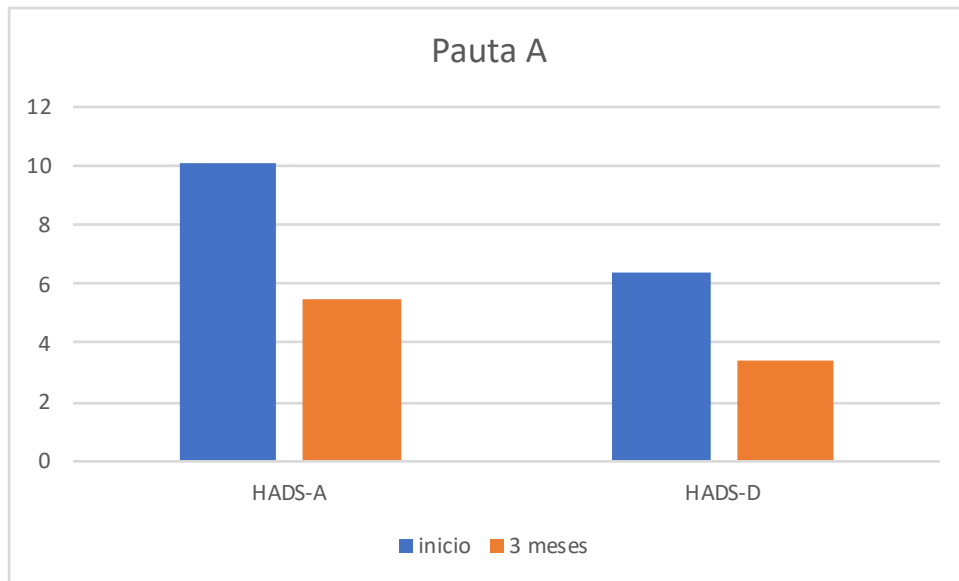
**Nota.** Escala hospitalaria de ansiedad / depresión (HADS): A(subescala de ansiedad)/ D (subescala de depresión). Indicado como media  $\pm$  desviación estándar: las puntuaciones para cada subescala van de 0 a 21:  $\geq 11$  se considera problema clínico,  $\geq 8$  posible problema clínico y  $\leq 7$  normal.

Se analizó cómo evolucionaban ambas subescalas y se observó una caída significativa de la puntuación a los tres meses de seguimiento, siendo en este momento la puntuación media de  $5,14 \pm 3,02$  para la subescala de ansiedad y de  $3,07 \pm 2,7$  en la subescala de depresión, pasando en este momento a estar en rango de baja probabilidad en el caso de la subescala de ansiedad, siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ). (Figura F).



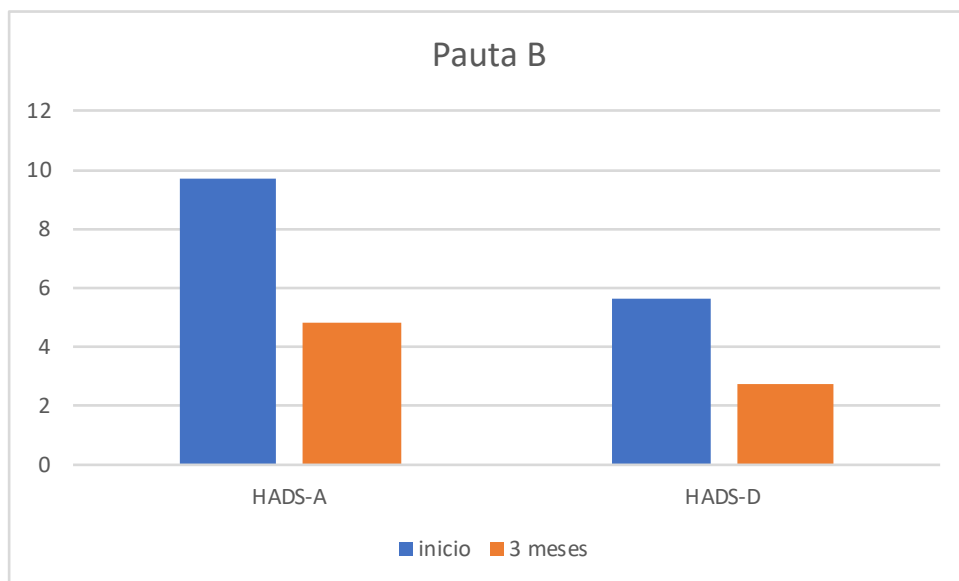
*Figura F. Evolución de las escalas de ansiedad (HADS-A) y depresión (HADS-D) a lo largo del tratamiento en la población total del estudio.*

De igual manera, se analizaron los datos según pautas, observando una puntuación media en el caso de los pacientes de la pauta A de  $10,08 (\pm 4,3)$  en la subescala de ansiedad, y de  $6,37 (\pm 4,2)$  en la subescala de depresión, pasando a los 3 meses de tratamiento a una media de  $5,47 (\pm 3,1)$  en la subescala de ansiedad y de  $3,44 (\pm 2,8)$  en la subescala de depresión. (Figura G)



*Figura G. Evolución de las escalas de ansiedad (HADS-A) y depresión (HADS-D) a lo largo del tratamiento en los participantes de la pauta A.*

Los participantes de la pauta B siguieron una tendencia similar, con una media de 9,7 ( $\pm$  4,5) en la subescala de ansiedad y de 5,6 ( $\pm$  4,2) en la subescala de depresión al inicio del tratamiento, disminuyendo a 4,85 ( $\pm$  2,9) y 2,75 ( $\pm$  2,5) en las subescalas de ansiedad y depresión respectivamente (Figura H).



*Figura H. Evolución de las escalas de ansiedad (HADS-A) y depresión (HADS-D) a lo largo del tratamiento en los participantes de la pauta B.*



## **V. DISCUSIÓN**

## V. DISCUSIÓN

### 5.1. Hallazgos principales del estudio

Vareniclina es un fármaco que se utiliza para tratar el tabaquismo. La pauta estándar establecida se trata de un régimen prolongado, costoso y con efectos secundarios. El objetivo de este estudio fue proponer una pauta mas corta a mitad de dosis y comprobar si había diferencias entre ambas en la tasa de abstinencia a un año, así como en el cumplimiento del tratamiento y en la aparición de efectos adversos.

El presente estudio demuestra que el empleo de una pauta corta con dosis más bajas de vareniclina es al menos igual de eficaz que la pauta estándar a dosis completa en la tasa de abstinencia tabáquica a un año de seguimiento, presentando estos pacientes menos efectos secundarios y una adherencia mayor al tratamiento.

#### 5.1.1 Tasas de abstinencia a un año

La tasa de abstinencia a un año fue de 47,2 % para la pauta A (1 mg cada 12 horas durante 12 semanas) y de 54,8 % para la pauta B (0,5 mg cada 12 horas durante 8 semanas), siendo la tasa global de abstinencia a un año de un 50,9%. Estas tasas de abstinencia observadas en nuestro estudio han sido elevadas en

relación con las descritas en estudios previos con vareniclina, aunque similar a otros resultados obtenidos en nuestra unidad anteriormente.

No hemos encontrado estudios previos en los que se compare vareniclina en pauta estándar durante 12 semanas con una pauta a mitad de dosis durante 8 semanas. El empleo de bajas dosis de vareniclina de manera individual si ha sido evaluado previamente, pero existen tan sólo 4 estudios incluidos en el metaanálisis de la Cochrane realizado en 2016.

- a) Oncken <sup>17</sup> en 2006 comparó 4 pautas de vareniclina y frente a placebo en 647 pacientes: 0,5 mg cada 12 horas (un grupo con titulación de dosis, en la que se aumentaba la progresivamente la dosis durante la primera semana de tratamiento, y otro grupo sin titulación de dosis) vs 1 mg cada 12 horas (titulada y no titulada). La duración del tratamiento en este estudio fue para todas las pautas, de 12 semanas. Al año de seguimiento, las tasas de abstinencia fueron del 22.4% con 1 mg (19.4% en el grupo no titulado y 25,4% en el grupo titulado), y de 18,5% con 0,5 mg (18,6% en el grupo no titulado y 18,5 % en el titulado), sin observar diferencias significativas entre todos los brazos de tratamiento.
- b) Nides <sup>34</sup> también en 2006 evaluó a 638 pacientes con 3 dosis diferentes de vareniclina: 0,3 mg 1 vez al día, 1 mg 1 vez al día y 1 mg dos veces al día, todas durante 6 semanas, a la que se añadió una semana más con placebo. Además, este estudio incluía un grupo de tratamiento con bupropion y otro grupo con placebo, ambos durante 7 semanas. La mayor tasa de abstinencia a un año se observó en el grupo tratado con 1 mg de

vareniclina 2 veces al día (14,4%), seguido de 0,3 mg 1 vez al día (7.9%) y 1 mg 1 vez al día (5.6%). El grupo que recibió bupropion tuvo una tasa de abstinencia al año de 6.3, y todos fueron superiores a placebo, con una tasa de 4,9%.

c) Nakamura <sup>35</sup> en 2007 por su parte evaluó 3 pautas (0,25 mg cada 12 horas, 0,5 mg cada 12 horas y 1 mg cada 12 horas), añadiendo una cuarta en la que las comparaba con placebo en 618 sujetos, y la duración del tratamiento en este caso fue de 12 semanas. Se observó que la abstinencia a un año aumentaba al igual que en los estudios previos con la dosis administrada, hallando una tasa de abstinencia a un año de 34.6% vs 23.3% en el grupo que tomó placebo (OR 1,45). La abstinencia a un año en los otros dos grupos fue de 27,3 % en el grupo que tomó 0,25 mg dos veces al día y de 28,9% en el grupo que tomó 0,5 mg 2 veces al día, sin ser significativo en estos dos casos respecto a placebo.

d) Niaura <sup>18</sup> en 2008 analizó a 320 fumadores durante 12 semanas con una pauta de dosis flexible (de 0,5 mg a 2 mg al día), en la que el paciente decidía que dosis tomar según los efectos secundarios que producía la medicación y la tolerancia que presentaban. En este estudio, la tasa de abstinencia a un año fue de 22.3% en todos los pacientes tratados con vareniclina, y de 7,7% en el grupo placebo, (OR 2,92) con una dosis media tomada por paciente de 1.35 mg al día.

En nuestra unidad de Tabaquismo, recientemente se ha publicado un trabajo <sup>37</sup> en el que se evaluaba el efecto de vareniclina a mitad de dosis respecto a la dosis estándar en 484 pacientes, ambas en pauta corta de 8 semanas de duración, obteniendo unos resultados similares de abstinencia: 46,5% con 1 mg

vs 46,4% con 0,5 mg (OR 0,997), y se concluyó que ambas pautas eran igual de eficaces en los resultados de abstinencia.

En cuando a dosis más elevadas vareniclina, Hajek en 2015 <sup>36</sup>, comparó una dosis elevada vs la dosis estándar durante 12 semanas de tratamiento, pero los resultados en este caso no fueron mejores, ni en síndrome de abstinencia ni en la tasa de abandono de tabaco. Por el contrario, otro estudio<sup>43</sup> realizado recientemente en el que se evaluaba la eficacia de dosis de 3 mg/día en fumadores que no habían conseguido dejar de fumar con 2 mg de vareniclina , se observó que ofrecía beneficio en las tasas de abstinencia hasta los 9 meses de seguimiento, sin aumentar la incidencia de efectos secundarios.

El empleo de pautas más largas de vareniclina ha sido evaluada en 2 estudios como tratamiento de mantenimiento con los siguientes resultados:

- a) Evins <sup>32</sup>en 2014 evaluó a 247 pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, aleatorizó a aquellos que presentaban abstinencia continua a las 12 semanas a un grupo que recibía vareniclina 1 mg 2 veces al día hasta completar 52 semanas y a un grupo placebo, y estos pacientes eran seguidos hasta la semana 76. Se observaron unas tasas más elevadas de abstinencia en la semana 52 en el grupo que recibía vareniclina (60%) respecto a placebo (19%) (OR 4,6), y estas tasas disminuían a 30% y 11% respectivamente en la semana 76 (OR 3,4).
- b) Tonstad <sup>27</sup> por su parte en 2006 analizó a 1210 pacientes que habían tomado vareniclina durante 12 semanas y habían dejado de fumar, y

aleatorizó a los pacientes a tomar una tanda extra de vareniclina durante otras 12 semanas o a placebo, observando unas tasas de abstinencia al año de 43,6% en el grupo que tomó vareniclina respecto a 36,9% en el grupo que tomó placebo (OR 1,34).

Respecto a pautas más cortas, Siahpush <sup>29</sup> en 2015 concluyó a través de una encuesta que las tasas de abstinencia caían de un 28.8 % en los sujetos que tomaban la medicación (tanto vareniclina como bupropion) durante más de 5 semanas, a un 6.2 % en los sujetos que tomaban la medicación durante menos tiempo, por lo que pautas más cortas de 5 semanas no parecían ser eficaces.

Según la literatura, los resultados de abstinencia a un año en pacientes tratados con vareniclina varían considerablemente, en dependencia del tipo de estudio, tratamiento realizado, la población incluida y el seguimiento de los pacientes. Las causas de esta alta tasa de abandono del tabaco en relación con otros estudios pueden estar relacionada en gran parte por el seguimiento personalizado que se realiza en nuestra unidad por parte de una psicóloga especializada <sup>44</sup> que además de ofrecer varias visitas durante las primeras semanas proporcionando técnicas para solucionar situaciones de riesgo, ponía a disposición de los pacientes un número de teléfono <sup>45</sup> al que llamar si precisaban ayuda. Esta práctica está recomendada en la Guía Americana sobre el tratamiento de tabaquismo<sup>10</sup> indicando una fuerte relación dosis respuesta tanto en el número de sesiones como en la duración de las mismas.

Un estudio publicado en 2011 también obtuvo unas tasas elevadas de abstinencia, en torno a un 57% a los 12 meses en el grupo que tomó vareniclina, destacándose un seguimiento intensivo similar al realizado en nuestra consulta <sup>46</sup>. Tasas elevadas de abstinencia similares a las de nuestro estudio las podemos encontrar también en otro trabajo publicado en 2017 sobre pacientes que habían sido hospitalizados por causa respiratoria, y habían recibido la intervención para dejar de fumar durante el ingreso <sup>47</sup>.

En este sentido, y respaldando nuestros datos, podemos decir que al ser un programa que se realiza desde una consulta ubicada en un hospital, muchos de los pacientes presentaban comorbilidades tratadas en el propio centro y desde donde se les ofrecía la posibilidad de acudir a nuestra consulta para abandonar el hábito tabáquico. La propia percepción de los pacientes de su enfermedad y del riesgo que supone continuar fumando, así como la facilidad para solicitar una cita una vez que estuviesen dispuestos, puede ser probablemente una influencia positiva.

Otra de las razones por las que la tasa de abstinencia es tan elevada podría ser la motivación que presentaban los pacientes al inicio del tratamiento. Se analizó la motivación mediante el test de Richmond en la visita basal observando una motivación elevada con una media de  $8,28 \pm 0,83$ , si bien es cierto que no hubo asociación significativa entre el grado de motivación con la tasa de abstinencia.

### 5.1.2. Efectos secundarios

En este estudio se demuestra que la tasa de efectos secundarios es significativamente mayor en los pacientes que toman la pauta estándar, lo cual se encuentra a favor de una probable dosis-respuesta del tratamiento. En el efecto secundario que más destacó esta diferencia fue en los de tipo gastrointestinal (fundamentalmente náuseas) con una diferencia de 17,9% vs. 7,6% entre la pauta A respecto a la pauta B.

Niaura <sup>18</sup> que empleó una pauta de dosis flexible, observó que las náuseas tenían un efecto dosis-respuesta y que por encima de 1,6 mg/ día estos efectos secundarios eran mayores. Otro hallazgo del estudio de Niaura fue que los pacientes al autorregular la dosis, presentaban menor incidencia de náuseas que en otros estudios con dosis fija.

En el estudio de Nakamura <sup>35</sup> también se describió esta dosis-respuesta: la incidencia de náuseas con 0,25 mg/12 horas fue de 7,2%, de 9,7% con 0,5 mg/12 horas y aumentaba a 24.4% con 1 mg /12 horas (resultados similares a los encontrados en nuestro estudio)

Por el contrario, la duración del tratamiento no parece influir: cuando se han evaluado pautas más largas, de 24 semanas <sup>27</sup> y de 52 semanas <sup>32</sup> no se observaron diferencias significativas respecto a la incidencia de efectos secundarios, por lo que la diferencia entre las pautas de nuestro estudio no parece estar relacionada con la duración de las mismas.



Esta tasa más elevada de efectos adversos en los sujetos que tomaban la pauta A podría ser otra de las razones que justificaría la diferencia, aunque no significativa de la tasa de abstinencia a un año entre ambas pautas, al presentar más efectos secundarios, la tasa de abandono del tratamiento sería mayor, y, por tanto, el éxito del tratamiento disminuye.

Otro hallazgo que destacar de nuestro estudio es que el efecto secundario más frecuentemente reportado es el insomnio, seguido de cerca por los efectos gastrointestinales. En contraposición a esto la mayoría de los estudios reportan los efectos gastrointestinales como principal efecto secundario. En el trabajo de Niaura <sup>18</sup>, por su parte también reportó una mayor incidencia de insomnio respecto a los otros efectos secundarios, probablemente asociado a la regulación de la dosis según la tolerancia de las náuseas.

### **5.1.3. Adherencia al tratamiento**

EL 70,7% de los pacientes que entraron en el estudio compraron la medicación prescrita, una cifra elevada si la comparamos con otros estudios <sup>48</sup> en las que las cifras rondan el 55%. Esto puede deberse a un sesgo de selección del estudio, ya que los pacientes eran informados previamente sobre el fármaco y antes de ser aleatorizados decidían junto con el médico si iban o no a tomar la medicación, lo cual sugirió Jiménez Ruiz CA et al en 2003 <sup>49</sup>, ya que se traduce en un mejor cumplimiento del tratamiento. Además, esta adherencia fue autoreportada, no medida de manera objetiva (por ejemplo, mediante contaje de blísteres), lo cual puede suponer una limitación añadida.

La principal causa que lleva a los pacientes de nuestro estudio a no comprar la medicación es la económica, este fármaco no está financiado por el sistema público, y muchos son los pacientes que optan por no invertir el dinero a pesar de que la realidad es que con el tiempo el desembolso es mayor si siguen siendo fumadores. Datos similares se encontraron en otro estudio realizado previamente en nuestra unidad <sup>37</sup>.

Dos trabajos realizados en Holanda y en EEUU demostraron que las tasas de uso adherencia aumentaban cuando el tratamiento para dejar de fumar era financiado <sup>50,51</sup>

Las diferencias significativas halladas entre ambas pautas en nuestro trabajo respecto a la adherencia al tratamiento, así como la buena tasa de abstinencia en el grupo que tomó la pauta a estudio incentivan a buscar alternativas más cortas o con menor dosis a la establecida en ficha técnica.

## **5.2. Otros hallazgos del estudio**

### **5.2.1. Características basales**

Ambos grupos de tratamiento fueron bastante homogéneos en las características basales, si bien es cierto que se observó una mayor proporción de pacientes con asma en los pacientes asignados a la pauta B (10,9% vs 4,7%;  $p=0'005$ ) y un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de ansiedad y/o

depresión previa (24,1% en pauta A vs 17,4% en pauta B;  $p=0,004$ ), aunque en este último caso es importante destacar que no hubo diferencias entre los resultados de las escalas de ansiedad y depresión (HADS) medidas en situación basal entre ambos grupos de tratamiento.

La edad media de nuestra población es de unos 10 años mayor que la observada en otros estudios en los que ronda los 40 años <sup>17,34,35</sup>. Estas diferencias podrían ser debidas a que nuestros pacientes eran derivados en gran parte desde consultas especializadas del propio hospital, los participantes contaban con alguna patología previa lo que hacía más probable que la edad media fuese mayor. Además, resultados hallados en otros trabajos <sup>52-54</sup> señalan que sujetos de mayor edad presentan resultados de abstinencia más favorables, lo que apoya la tasa de éxito elevado obtenido en nuestro trabajo.

El IPA fue mayor también que en otros ensayos clínicos, debido a que al ser una población de media 10 años mayor, el índice acumulado per se también es más elevado.

El grado de motivación medido por el test de Richmond es esencial a la hora de comenzar un tratamiento. Nuestros sujetos presentaban una media de 8,28 +/- 0,83 puntos en este test, lo que hace que la tasa de éxito sea superior. En otros estudios en los que la tasa de abstinencia final fue menor, se observaba un grado de motivación sólo moderado <sup>55</sup>.

El grado de dependencia medido por el test de Fagerström, aunque fue moderado en nuestro trabajo, fue algo más elevado también que en otros estudios en los que se analizan diferentes dosis <sup>17,34,35</sup>. En cambio, en otros

estudios de base poblacional, la dependencia medida por el test de Fagerström fue mayor en el grupo que recibió vareniclina (7,8+/- 1,8), presentando a pesar de esto, tasas de abstinencia elevadas similares a las nuestras<sup>46</sup>.

El porcentaje de sujetos que había hecho al menos un intento previo para dejar de fumar era significativamente menor (un 39,3%) respecto a otros estudios en los que ronda entre un 50% y un 90%.

### **5.2.2. Efecto del género en la abstinencia tabáquica**

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en el abandono de tabaco cuando se analizaron mujeres y hombres por separado, ni tampoco cuando se analizaron por las diferentes pautas en estudio.

En un principio se creía que las mujeres presentaban mayores dificultades para dejar de fumar que los hombres por datos obtenidos sobre ensayos clínicos realizados con TSN<sup>56</sup>, bupropion<sup>57</sup> y terapias conductuales<sup>58</sup>.

Jarvis et al.<sup>59</sup> en 2013, basándose en datos de encuestas nacionales realizadas en EEUU, Canadá y Reino Unido, realizaron un estudio para estimar las tasas de abandono del hábito tabáquico según hombres y mujeres y aclarar los mitos que existían previamente sobre el tema, observando que los hombres en general no son más propensos para dejar de fumar que las mujeres. Otro metaanálisis realizado por Vangeli et al.<sup>60</sup> sobre muestras de población general tampoco encontró diferencias de género en la tasa de abstinencia.

En cambio, podemos encontrar una serie de trabajos que sugieren diferencias de género relevantes en la efectividad de los medicamentos para dejar de fumar:

Un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Mckee <sup>61</sup> demostró una mayor eficacia de vareniclina comparado con placebo entre las mujeres, con tasas de abandono mejores que las de los varones, y sin observar diferencias en la abstinencia según sexo al año de tratamiento.

Cuando se comparaba con otro tipo de tratamiento los resultados fueron similares. En un metaanálisis realizado por Smith <sup>62</sup>, vareniclina fue significativamente más eficaz sobre TSN en las mujeres (RR = 1.41, IC 95% = 1.12, 1.76) , diferencia que no se encontró para hombres, con resultados similares de abstinencia cuando recibían TSN, bupropion o vareniclina. También se encontró que vareniclina tenía una eficacia similar en hombres que en mujeres. Estos datos no sólo se han encontrado en ensayos clínicos: Posteriormente se quisieron constatar estos resultados realizando un estudio observacional a partir de los datos de una encuesta <sup>63</sup> obteniendo resultados similares, pudiendo extrapolarlos a la población general, aunque con la limitación de que fueron resultados de abstinencia a los 30 días.

Los mecanismos que pueden influir en estos resultados pueden basarse en que las mujeres tienen una tasa de metabolización de nicotina más rápida en comparación con los hombres <sup>64</sup> . Un estudio aleatorizó a los fumadores según su metabolismo nicotínico, observando que los que metabolizaban más rápido, tenían mejor respuesta con vareniclina en comparación con TSN <sup>65</sup>.

Nuestros datos similares de abstinencia a largo plazo con vareniclina apoyan estos resultados, y reduce la posible disparidad entre género que existe cuando se aplica otro tipo de tratamiento.

### **5.2.3. Efectos de las comorbilidades de los pacientes sobre la abstinencia.**

Los pacientes de nuestro estudio tenían una mayor incidencia de comorbilidades (EPOC, SAHS, asma bronquial, síndrome metabólico y depresión) que en otros estudios llevados a cabo en la población general de fumadores y más que los ensayos clínicos, con pacientes muy seleccionados en los que muchas de estas comorbilidades son motivo de exclusión.

Esto puede explicarse porque en muchos de estos pacientes, aunque acudían por iniciativa propia, la derivación se proponía desde las consultas de Neumología y de otras especialidades del hospital.

Además, muchas de estas comorbilidades se encuentran relacionadas con el consumo de tabaco, lo que supondría una motivación extra para estos pacientes.

En general no hubo diferencias significativas en la abstinencia por tener o no asociada una comorbilidad (excepto en el caso de ansiedad y depresión previa que desarrollaremos en el siguiente apartado), pero sí hubo diferencias en la abstinencia según algunas comorbilidades entre ambas pautas de tratamiento. Los pacientes con diagnósticos de HTA, dislipemia, Diabetes Mellitus, EPOC y, aunque no fue significativo, también los que presentaban cardiopatía isquémica, presentaron mejores resultados de abstinencia con la pauta B. Un motivo que

explique este dato se puede deber a la adherencia al tratamiento. Estos pacientes ya presentan tratamiento crónico por su enfermedad de base y el hecho de añadir otro fármaco podría suponer un inconveniente para ellos. La pauta B al ser de menor duración es más llamativa y más práctica de completar que la pauta estándar, lo que podría aumentar las probabilidades de éxito en el tratamiento.

#### **5.2.4. Ansiedad, depresión, y la evolución de las escalas HADS tras el programa de deshabituación tabáquica.**

Estudios postcomercialización sobre seguridad de vareniclina originaron preocupaciones sobre una posible relación entre vareniclina y la aparición o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos, como depresión o comportamiento suicida. Posteriormente esta alerta de seguridad se retiró tras la publicación en 2016 del estudio EAGLES<sup>28</sup>, donde se demostró sobre 8144 pacientes con patología psiquiátrica y sin ella, que no había un aumento significativo de los eventos neuropsiquiátricos atribuibles a vareniclina.

En nuestro estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico previo de ansiedad y depresión, con una prevalencia del 20,7%, siendo mas elevada en la pauta B (24.1 % Vs 17.4% en la pauta A; p=0,011) aunque no hubo diferencias entre los resultados de las escalas de ansiedad y depresión medidas en situación basal entre ambos grupos de tratamiento.

Estos datos se encuentran dentro de lo estimado por la literatura, con una prevalencia de patología psiquiátrica en general de entre el 18.7%<sup>66</sup> y el 48%<sup>67</sup>.

Es sabido que los pacientes con diagnóstico psiquiátrico previo tienen peores tasas de abandono <sup>9</sup>, así como un mayor riesgo de recaídas <sup>68-70</sup>, datos que se ponen en evidencia también en nuestro estudio: En el grupo de pacientes que presentaban síndrome ansioso-depresivo (n=123), un 40.7% consiguieron dejar de fumar, en contraposición a un 53.6% en aquellos que no presentaban este diagnóstico previo.

Nuestros resultados indican un descenso evidente en los síntomas de ansiedad y depresión en toda la población a estudio a lo largo del programa, medidos con la escala HADS al inicio y a los 3 meses de la inclusión. Se observa una reducción de más de un 50% de la puntuación en ambas escalas en el global de la población, con resultados similares cuando se desglosan por pautas, pasando en el caso de la escala de ansiedad, de puntuar como un posible problema clínico a estar en un rango normal, con baja probabilidad de presentar patología. En el caso de la subescala de depresión, la media de la puntuación basal estaba en un rango normal, aunque también se observa de manera significativa un descenso de dicha puntuación tras 3 meses en el programa. Resultados semejantes se observaron en otros estudios realizados en nuestra unidad de tabaquismo<sup>37,71</sup>, donde se objetiva un descenso similar de las puntuaciones en dichas escalas.

Se podría considerar que el estar bajo los efectos del tratamiento puede condicionar estos resultados, pero cuando desglosamos por pautas, se mantiene el mismo descenso de la puntuación, a pesar de que los pacientes de la pauta B finalizaron el tratamiento un mes antes de la medición de los síntomas.

Se observó además en nuestro estudio que a pesar de que un 20.7% de los



pacientes estuviesen diagnosticados previamente de ansiedad y/o depresión, la puntuación media de la subescala de ansiedad dada por el global de pacientes al inicio del estudio fue elevada en un rango de problema clínico, es decir, los pacientes en general tenían síntomas de ansiedad inespecíficos, sin estar diagnosticados previamente.

### **5.3. Limitaciones del estudio**

La principal limitación en el presente estudio está en relación con la adherencia al tratamiento, la cual no fue medida de manera directa. Se realizaba mediante autoreporte y estos datos eran recogidos en la consulta, enfrentándonos a la baja adhesión a la prescripción farmacéutica que encontramos en la población general <sup>72</sup>.

Por otro lado, los pacientes acordaban tomar vareniclina con el neumólogo prescriptor, después de valorar las distintas opciones de tratamiento que se les ofrecía, factor que podría aumentar de manera indirecta la adherencia.

La unidad de tabaquismo se encuentra en un hospital de tercer nivel y, aunque algunos sujetos acudían por iniciativa propia, la mayoría de los pacientes eran derivados a través de consultas especializadas, haciendo que la población del estudio tuviese mayor tasa de comorbilidad, por lo que no es extrapolable a la población general.

## **VI. CONCLUSIONES**

## VI. CONCLUSIONES:

- El tratamiento con vareniclina para la deshabituación tabáquica con una pauta más corta a mitad de dosis es igual de eficaz que la pauta estándar en la tasa de abstinencia a un año.
- Esta pauta a estudio además presenta datos de adherencia mayores con una incidencia de efectos secundarios significativamente menores.
- No hubo diferencias en la tasa de abstinencia a un año según el género ni tampoco cuando se analizaron por pautas.
- Cuando se analizó la influencia de las comorbilidades se observó que los pacientes con diagnóstico previo de ansiedad y depresión presentaban peores tasas de abandono que el resto de la población. Las demás comorbilidades no influyeron de manera global pero al analizar por pautas, sí se observó una tendencia a mayor éxito de abstinencia con la pauta a estudio en algunos subgrupos de pacientes, como los pacientes con EPOC o dislipemia.
- Por tanto se puede concluir que una pauta de menor duración a mitad de dosis puede ser igual de efectiva que la estándar, favoreciendo la adherencia y reduciendo los efectos secundarios.

## **VII. RESUMEN**

## VII. RESUMEN

### Introducción y objetivos:

Vareniclina es un fármaco que se utiliza para tratar el tabaquismo. La pauta estándar establecida se trata de un régimen prolongado, costoso y con efectos secundarios. El objetivo de este estudio fue proponer una pauta mas corta a mitad de dosis y comprobar si había diferencias entre ambas en la tasa de abstinencia a un año, así como en la adherencia y en la incidencia de efectos secundarios.

### Material y métodos:

Se trata de un ensayo clínico abierto aleatorizado y prospectivo con 2 grupos paralelos, en el que se incluyeron de manera consecutiva los pacientes que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla a lo largo de un año y se siguieron durante el año posterior.

El tamaño de la muestra final fue de 593 pacientes, y se aleatorizaron 299 pacientes en la pauta A (estándar: 1 mg /12 horas durante 12 semanas) y 294 pacientes en la pauta B (estudio: 0,5 mg/12 horas durante 8 semanas). Todos los pacientes recibieron terapia cognitivo-conductual con varias visitas de seguimiento. La variable principal fue la tasa de abstinencia a 1 año. También se recogió la incidencia de efectos secundarios, adherencia al tratamiento, así como otras variables clínicas y demográficas.

## Resultados:

Del total de pacientes, un 57% fueron varones con una edad media de  $51,3 \pm 11,1$  años. El consumo acumulado de tabaco (IPA) medio fue de 36,8 paquetes/año.

La tasa de abstinencia a un año fue de 47,2 % para la pauta A (1 mg cada 12 horas durante 12 semanas) y de 54,8 % para la pauta B (0,5 mg cada 12 horas durante 8 semanas) (OR, 1,36; IC 95% 0,98-1,87;  $p = 0,071$ ).

El 30.5 % de los pacientes que completaron el programa presentaron al menos un efecto secundario, siendo los más frecuentes el insomnio (12,6%) y los de tipo gastrointestinal (12.4%). Según pautas, se observó una incidencia de efectos secundarios significativamente mayor con la pauta A; 35.9% frente a un 25.9% en la pauta B. (OR, 1,6; IC 95% 1,05 – 2,43;  $p=0,033$ ).

Un 70,7% de los pacientes incluidos realizó el tratamiento con una de las dos pautas y, según el régimen de tratamiento, la adherencia fue significativamente mayor en la pauta B; 76,2 % frente a 65,2 % en la pauta A (OR, 1,71; IC 95% 5,4-2,43;  $p = 0,004$ ).

## Conclusiones:

La utilización de dosis más bajas de vareniclina en una pauta de menor duración alcanza una tasa de abstinencia similar a la pauta estándar a dosis completa, con mejor adherencia y menor incidencia de efectos secundarios lo que supone una alternativa eficaz a la pauta establecida.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic: Raising taxes on tobacco. *World Heal Organ*. 2015;52-53. doi:ISBN 978 92 4 069460 6
2. European Commission. *Special Eurobarometer 458 Report Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes Fieldwork March 2017 May 2017 Survey Requested by the European Commission , Special Eurobarometer 458 Report Attitudes of Europeans towards Tobacco and Elect.*; 2017. doi:10.2834/92702
3. Shin GH, Yi SW, Cheong YS, Park EW, Choi EY. Compliance and Effectiveness of Smoking Cessation Program Started on Hospitalized Patients. *Korean J Fam Med*. 2016;37(3):149-155. doi:10.4082/kjfm.2016.37.3.149
4. Ramos Pinedo A, Prieto Gómez E. Estudio clínico del fumador. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO (Ed). *Tratado de tabaquismo*. 3ª Edición. Madrid. Aula Médica. 2012; 295-308.
5. Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO. Diagnóstico y tratamiento del tabaquismo. Consideraciones generales. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO (Ed). *Tratado de tabaquismo*. 3ª Edición. Madrid. Aula Médica. 2012; 289-294.
6. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, et al. [Guidelines for a diagnostic and therapeutic approach to smoking addiction. A consensus report]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(1):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12550018>. Accessed May 3, 2018.
7. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA*. 2000;283(24):3244-3254.



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866874>. Accessed May 3, 2018.
8. 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(6):535-544. doi:10.1097/CEJ.0b013e3282f75e48
  9. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. Psychiatric disorders in smokers seeking treatment for tobacco dependence: Relations with tobacco dependence and cessation. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(1):13-23. doi:10.1037/a0018065
  10. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-1222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807274>. Accessed May 3, 2018.
  11. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub4
  12. Higes Martínez EV, Perera López L, Coordinadoras. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. Módulo 32. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2015.
  13. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:25-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12109933>. Accessed May 3, 2018.
  14. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A Controlled Trial of Sustained-Release Bupropion, a Nicotine Patch, or Both for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 1999;340(9):685-691. doi:10.1056/NEJM199903043400903
  15. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: An  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. *J Med Chem*. 2005;48(10):3474-3477. doi:10.1021/jm050069n

16. EMA European Medicines Agency. Scientific Discussion. Champix (Varenicline). EMA/2006;1-44. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
17. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1571-1577. doi:10.1001/archinte.166.15.1571
18. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):1931-1941. doi:10.1185/03007990802177523
19. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. doi:10.1001/jama.296.1.56
20. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, et al. Effects of Varenicline and Bupropion Sustained-Release Use Plus Intensive Smoking Cessation Counseling on Prolonged Abstinence From Smoking and on Depression, Negative Affect, and Other Symptoms of Nicotine Withdrawal. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):522. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.678
21. Little MA, Ebbert JO. The safety of treatments for tobacco use disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):333-341. doi:10.1517/14740338.2016.1131817
22. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002849. doi:10.1161/JAHA.115.002849
23. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas K, Fanshawe T, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Co*. 2016;(5).

doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7.www.cochranelibrary.com

24. Rausch R. [Abstinence rates among varenicline are highest]. *Med Monatsschr Pharm.* 2014;37(5):180-181.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908930>. Accessed May 4, 2018.
25. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther.* 2009;31(3):463-491.  
doi:10.1016/j.clinthera.2009.03.021
26. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47
27. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):64-71. doi:10.1001/jama.296.1.64
28. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet (London, England).* 2016;387(10037):2507-2520. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0
29. Siahpush M, Shaikh RA, McCarthy M, Sikora Kessler A, Tibbits M, Singh GK. Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation: findings from a national survey. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006229. doi:10.1136/bmjopen-2014-006229
30. Drovandi AD, Chen CC, Glass BD. Adverse Effects Cause Varenicline Discontinuation: A Meta-Analysis. *Curr Drug Saf.* 2016;11(1):78-85.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412667>. Accessed May 4, 2018.
31. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction.* 2014;109(9):1414-1425. doi:10.1111/add.12633

32. Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(2):145-154. doi:10.1001/jama.2013.285113
33. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Arellano-Rocha R, et al. Use of varenicline for more than 12 months for smoking cessation in heavy chronic obstructive pulmonary disease smokers unmotivated to quit: a pilot study. *Thorax*. 2016;71(5):383-390. doi:10.1177/1753465816654823
34. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1561-1568. doi:10.1001/archinte.166.15.1561
35. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*. 2007;29(6):1040-1056. doi:10.1016/j.clinthera.2007.06.012
36. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, Phillips A, Cornwall D, Dhanji A-R. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):266-271. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6916
37. Fouz-Rosón N, Montemayor-Rubio T, Almadana-Pacheco V, et al. Effect of 0.5 mg versus 1 mg varenicline for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017;112(9):1610-1619. doi:10.1111/add.13855
38. Nakayama T, Yamamoto A, Ichimura T, et al. An optimal cutoff point of expired-air carbon monoxide levels for detecting current smoking: in the case of a Japanese male population whose smoking prevalence was sixty percent. *J Epidemiol*. 1998;8(3):140-145.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782669>. Accessed May 4, 2018.
39. Deveci SE, Deveci F, Açık Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*. 2004;98(6):551-556. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191041>. Accessed September 23, 2018.
  40. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-1127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1932883>. Accessed May 4, 2018.
  41. Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res*. 2003;5(1):13-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12745503>. Accessed May 4, 2018.
  42. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055211>. Accessed May 4, 2018.
  43. Karam-Hage M, Kyriotakis G, Robinson JD, et al. Improvement of Smoking Abstinence Rates With Increased Varenicline Dosage. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;38(1):1. doi:10.1097/JCP.0000000000000829
  44. Windle SB, Filion KB, Mancini JG, et al. Combination Therapies for Smoking Cessation: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2016;51(6):1060-1071. doi:10.1016/j.amepre.2016.07.011
  45. Tseng T-Y, Krebs P, Schoenthaler A, et al. Combining Text Messaging and Telephone Counseling to Increase Varenicline Adherence and Smoking Abstinence Among Cigarette Smokers Living with HIV: A Randomized Controlled Study. *AIDS Behav*. 2017;21(7):1964-1974. doi:10.1007/s10461-016-1538-z
  46. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Díaz Cerezo S, Martí Sánchez B, Sanz De Burgoa V. [Abstinence rates with varenicline compared to

- bupropion and nicotine replacement therapy for quitting smoking in primary care]. *Aten primaria*. 2011;43(9):482-489.  
doi:10.1016/j.aprim.2010.09.010
47. Politis A, Ioannidis V, Gourgoulisanis KI, Daniil Z, Hatzoglou C. Effects of varenicline therapy in combination with advanced behavioral support on smoking cessation and quality of life in inpatients with acute exacerbation of COPD, bronchial asthma, or community-acquired pneumonia: A prospective, open-label, preference-based, 52-week, follow-up trial. *Chron Respir Dis*. January 2017:1479972317740128.  
doi:10.1177/1479972317740128
  48. Liberman JN, Lichtenfeld MJ, Galaznik A, et al. Adherence to varenicline and associated smoking cessation in a community-based patient setting. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(2):125-131.  
doi:10.18553/jmcp.2013.19.2.125
  49. Jiménez-Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S, et al. [Recommendations on the treatment of tobacco dependence]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(11):514-523.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14588205>. Accessed May 7, 2018.
  50. van Boven JFM, Vemer P. Higher Adherence During Reimbursement of Pharmacological Smoking Cessation Treatments. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(1):56-63. doi:10.1093/ntr/ntv064
  51. Huskamp HA, Greenfield SF, Stuart EA, et al. Effects of Global Payment and Accountable Care on Tobacco Cessation Service Use: An Observational Study. *J Gen Intern Med*. 2016;31(10):1134-1140.  
doi:10.1007/s11606-016-3718-y
  52. Murray RP, Gerald LB, Lindgren PG, Connett JE, Rand CS, Anthonisen NR. Characteristics of participants who stop smoking and sustain abstinence for 1 and 5 years in the Lung Health Study. *Prev Med (Baltim)*. 2000;30(5):392-400. doi:10.1006/pmed.2000.0642
  53. García M, Schiaffino A, Twose J, et al. [Smoking cessation in a

- population-based cohort study]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(8):348-354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274863>. Accessed May 7, 2018.
54. Velicer WF, Redding CA, Sun X, Prochaska JO. Demographic variables, smoking variables, and outcome across five studies. *Heal Psychol*. 2007;26(3):278-287. doi:10.1037/0278-6133.26.3.278
55. Pascual-Lledó JF, De la Cruz-Amorós E, Bustamante-Navarro R, Buades-Sánchez MR, Contreras-Santos C, Castillo-Aguilar C. [Smoking cessation after 12 months follow-up at a smoking cessation unit]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(16):601-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759550>. Accessed May 7, 2018.
56. Wetter DW, Kenford SL, Smith SS, Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB. Gender differences in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(4):555-562. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450626>. Accessed May 7, 2018.
57. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction*. 2004;99(11):1462-1469. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00845.x
58. Fortmann SP, Killen JD. Who shall quit? Comparison of volunteer and population-based recruitment in two minimal-contact smoking cessation studies. *Am J Epidemiol*. 1994;140(1):39-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017402>. Accessed May 7, 2018.
59. Jarvis MJ, Cohen JE, Delnevo CD, Giovino GA. Dispelling myths about gender differences in smoking cessation: population data from the USA, Canada and Britain. *Tob Control*. 2013;22(5):356-360. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050279
60. Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction*. 2011;106(12):2110-2121. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x

61. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex Differences in Varenicline Efficacy for Smoking Cessation: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):1002-1011.  
doi:10.1093/ntr/ntv207
62. Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(3):273-281. doi:10.1093/ntr/ntw144
63. Smith PH, Zhang J, Weinberger AH, Mazure CM, McKee SA. Gender differences in the real-world effectiveness of smoking cessation medications: Findings from the 2010-2011 Tobacco Use Supplement to the Current Population Survey. *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:485-491. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.05.046
64. Chenoweth MJ, Novalen M, Hawk LW, et al. Known and novel sources of variability in the nicotine metabolite ratio in a large sample of treatment-seeking smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(9):1773-1782. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0427
65. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):131-138.  
doi:10.1016/S2213-2600(14)70294-2
66. McDermott MS, Marteau TM, Hollands GJ, Hankins M, Aveyard P. Change in anxiety following successful and unsuccessful attempts at smoking cessation: cohort study. *Br J Psychiatry.* 2013;202(1):62-67.  
doi:10.1192/bjp.bp.112.114389
67. Purvis TL, Mambourg SE, Balvanz TM, Magallon HE, Pham RH. Safety and effectiveness of varenicline in a veteran population with a high prevalence of mental illness. *Ann Pharmacother.* 2009;43(5):862-867.  
doi:10.1345/aph.1L661



68. Covey LS, Bombback A, Yan GWY. History of depression and smoking cessation: a rejoinder. *Nicotine Tob Res.* 2006;8(2):315-319. doi:10.1080/14622200500485250
69. Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. Depression: a predictor of smoking relapse in a 6-month follow-up after hospitalization for acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(1):89-94. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f4b212
70. Fond G, Guillaume S, Artero S, et al. Self-reported major depressive symptoms at baseline impact abstinence prognosis in smoking cessation program. A one-year prospective study. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):418-421. doi:10.1016/j.jad.2012.11.066
71. Almadana Pacheco V, Gómez-Bastero Fernández AP, Pavón Masa, M et al. Progression of anxiety and depression in a program to stop smoking among psychiatric patients and related factors. *Rev Esp Patol Torac.* 2015;27 (2):87-95.
72. Hyland A, Borland R, Li Q, et al. Individual-level predictors of cessation behaviours among participants in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control.* 2006;15 Suppl 3(suppl\_3):iii83-94. doi:10.1136/tc.2005.013516

## **IX. ABREVIATURAS**

## IX. ABREVIATURAS

CO: monóxido de carbono

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GEMA: Guía española para el manejo del asma.

HADS-A: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión: subescala de ansiedad

HADS-D: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión: subescala de depresión

HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

IC: Intervalo de confianza

IPA: índice paquetes/año.

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

Ppm: Partículas por millón

RR: Riesgo relativo

SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño

TSN: Terapia sustitutiva de nicotina

## **X. ANEXOS**

## ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO:

Título del estudio: **“Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis en pauta corta”**

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar, de manera completamente voluntaria, en un estudio que se va a realizar en personas que, como usted, quieren dejar de fumar. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar.

Es importante que sepa que en este estudio no se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación ni a ninguna prueba diagnóstica diferente de la que habitualmente solicite su médico.

Esta hoja puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al investigador que desarrollará el estudio que le explique todas las palabras o la información que usted no comprenda claramente. Tómese el tiempo necesario para decidir si participa o no en el ensayo clínico, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario. Si lo desea puede llevarse la hoja de información a su casa para leerla y meditarla con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará de modo alguno a su atención médica actual o futura.

Si usted ha recibido una información básica sobre este estudio y renuncia a ser informado de forma más exhaustiva sobre lo que supondría participar, se le pedirá que complete la renuncia a ser informado, en el cuadro correspondiente al final de este documento.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética correspondiente. A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

### ***¿Por qué es necesario este estudio?***

Vareniclina es un fármaco empleado en nuestra práctica clínica habitual para ayudar a dejar de fumar. El tratamiento completo recomendado es de 12 semanas, según la ficha del medicamento. Existen pocos estudios respecto a otro tipo de pautas de duración.

Este estudio se propone validar el empleo de bajas dosis en programas más cortos, comprobando su influencia en la tasa de abstinencia, en la adherencia y en los efectos secundarios.

Para ello, le pedimos su colaboración y participación en este estudio en el que se recogerán una serie de datos generales sobre usted (edad, sexo, hábito tabáquico, así como antecedentes de otras patologías respiratorias, cardiovasculares y psiquiátricas).

Necesitaremos que lea detenidamente y conteste unos cuestionarios para evaluar la dependencia del tabaco y motivación para dejar de fumar, así como cuestionarios para valorar escalas de ansiedad/depresión, en diferentes momentos del programa de abandono (antes de comenzar el tratamiento y durante el seguimiento).

Todos los datos recogidos así como las respuestas a dichos cuestionarios serán

confidenciales y dicha información no influirá en la decisión terapéutica ni modificará las características habituales del programa de abandono del tabaco.

***¿Qué características deben reunir los pacientes para participar en el estudio?***

Teniendo en cuenta la información que anteriormente le hemos aportado, los pacientes que participarán deben ser, como usted, fumadores con un índice de consumo acumulado tabáquico (ICAT)  $\geq$  a 10 paquetes/año y con una edad comprendida entre 20 y 80 años. Los criterios de exclusión comprenden: enfermedad neoplásica avanzada, enfermedad renal crónica avanzada, embarazo, lactancia o estar en programa de fertilidad.

***¿Cuáles son los objetivos del estudio y qué pruebas diagnósticas y tratamiento se practicarán?***

El objetivo principal es evaluar la eficacia de Vareniclina a mitad de dosis (0,5 mg) durante 8 semanas, comparada con la dosis habitual de 1 mg durante 12 semanas en fumadores que acuden a la Unidad de Tabaquismo de nuestro Hospital Universitario Virgen Macarena, a lo largo de un año.

Los objetivos secundarios son: comprobar si los pacientes que realizan el tratamiento completo consiguen mayores tasas de abstinencia, estudiar la incidencia de efectos adversos en cada uno de los grupos y su impacto en distintas comorbilidades.

Para ello no es necesario realizar ninguna prueba diagnóstica diferente a las empleadas en la consulta habitual, con excepción de rellenar los cuestionarios específicos mencionados a lo largo del seguimiento.

Estos cuestionarios son fáciles de cumplimentar por lo que los podría realizar usted

mismo, pero, en el caso de que no pudiera, nosotros le ayudaríamos a cumplimentarlos.

### ***¿Cuáles son los beneficios y riesgos de participar en el estudio?***

Brevemente, las complicaciones derivadas del estudio son los posibles acontecimientos adversos de la medicación indicados en ficha técnica, siendo de carácter leve (alteraciones gastrointestinales, predominantemente náuseas, así como alteraciones del sueño o cefaleas) y transitorio (duración inferior a las 4 semanas).

No obstante, no se prevé que se produzca ningún riesgo concreto para usted, debido al régimen posológico propuesto para este estudio, en cuanto que las dosis del fármaco empleadas están aceptadas y comercializadas. Se recogen los datos de su situación previa al intento de abandono y su posterior evolución tras el tratamiento prescrito. El médico del estudio le garantizará la asistencia médica adecuada en todo momento durante el mismo.

Si usted es mujer y está en edad fértil se realizará también un test de embarazo una vez haya accedido a participar y haya firmado el apartado de consentimiento informado. El resultado de dicha prueba debe ser negativo, ya que las embarazadas no pueden participar en el estudio.

Si usted está en edad fértil, una vez iniciada la participación en el estudio tampoco podrá quedarse embarazada mientras dure su participación, por lo que deberá emplear métodos anticonceptivos eficaces.

Si está en periodo de lactancia y no desea interrumpirlo, no puede participar en este estudio. La única forma de tomar parte es interrumpir la lactancia y no usar su leche para amamantar a su hijo hasta que el investigador responsable le indique que ya no hay riesgo.



### ***¿Cuánto tiempo dura el estudio y cómo se organiza?***

Si usted decide participar en el estudio, una vez firme el consentimiento informado se le entregará una copia de la hoja de información y del apartado dedicado al consentimiento informado.

Una vez otorgue su consentimiento informado para participar en este estudio y el investigador que lo desarrolla vea que reúne todos los criterios necesarios para su participación en el mismo, se realizará la distribución de sujetos a cada grupo de tratamiento. La distribución del tratamiento de estudio se ha realizado previamente de manera randomizada mediante una tabla de aleatorización por bloques presentando un 50% de posibilidades de que se encuentre en uno u otro grupo, así, dependiendo de los sujetos que han sido incluidos en el estudio en el momento de firmar su consentimiento, se le asignará el tratamiento correspondiente.

Si tiene alguna duda sobre el procedimiento a través del cual será usted asignado a uno u otro grupo de tratamiento, no dude en preguntarle al investigador que desarrolla el estudio y solicitarle cuantas explicaciones considere necesarias.

Usted continuará con el tratamiento que esté llevando en el momento de aceptar su participación en este estudio, tanto si ha sido incluido en un grupo como en otro.

El programa llevado a cabo en la Unidad de Tabaquismo combina el tratamiento farmacológico con Vareniclina y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual. Consta de una visita basal y 4 revisiones durante los 3 primeros meses: a los 15 días, al primero, al segundo y al tercer mes. Posteriormente la revisión será al año (concluyendo entonces el periodo de seguimiento).

### ***¿Qué sucede si decide abandonar el estudio?***

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá,

asimismo, abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio, seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por parte de su médico.

***¿Cómo se asegurará la confidencialidad de los datos?***

Para la realización del estudio debemos conocer algunos de sus datos médicos relacionados con la enfermedad. Estos se registrarán en un cuaderno que garantiza estrictamente la confidencialidad, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

***¿Con quién tengo contactar ante cualquier duda o problema que surja?***

En caso de necesitar información o comunicar cualquier acontecimiento que suceda durante la realización del estudio, podrá ponerse en contacto con el Dr.....

a través del Teléfono.....

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis en pauta corta”**

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_

como (marcar lo que proceda):  SUJETO/  REPRESENTANTE LEGAL, he sido debidamente informado por el investigador de todos los aspectos mencionados en el presente documento. Una vez he leído y comprendido la hoja de información que me ha sido entregada y he podido hacer preguntas sobre los objetivos y metodología aplicada en el proyecto “**Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis en pauta corta.**”, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para participar en el estudio propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento.

Por todo lo anteriormente expuesto, DOY MI CONSENTIMIENTO para participar en el proyecto arriba señalado.

Firma del sujeto/Representante legal

Firma del Investigador y N<sup>o</sup> colegiado

Y para que así conste, firmo en Sevilla, a \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. TEST DE FAGERSTRÖM SIMPLIFICADO

1. ¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma el primer cigarrillo del día?

- En 5 minutos o menos. . . . . 3
- En 6 a 30 minutos. . . . . 2
- En 31 a 60 minutos. . . . . 1
- Después de 60 minutos. . . . . 0

2. ¿Tiene dificultad para abstenerse de fumar en lugares donde está prohibido?

- Sí. . . . . 1
- No. . . . . 0

3. ¿Qué cigarrillo le costaría más dejar de fumar?

- El primero de la mañana. . . . . 1
- Cualquier otro. . . . . 0

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

- 1. Menos de 10. . . . . 0
- 2. Entre 11 y 20. . . . . 1
- 3. Entre 21 y 30. . . . . 2
- 4. Más de 31. . . . . 3

5. ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?

▪ Sí ..... 1

▪ No..... 0

6. ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que pasar la mayor parte del día en cama?

▪ Sí ..... 1

▪ No..... 0

**Resultados:** Puntúa entre 0 y 11.

Es mayor la adicción a la nicotina cuanto más alta sea la cifra obtenida.

▪ 0 a 3: **dependencia baja**

▪ 4 a 6: **dependencia moderada**

▪ 7 a 11: **dependencia alta**

## ANEXO 3. TEST DE RICHMOND

1. ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?

- Sí ..... 1
- No..... 0

2. ¿Cuánto interés tiene en dejarlo?

- Mucho ..... 3
- Bastante..... 2
- Algo..... 1
- Nada..... 0

3. ¿Intentaría dejar de fumar en las próximas 2 semanas?

- Definitivamente sí..... 3
- Sí..... 2
- Quizás..... 1
- Definitivamente no..... 0

4. ¿Cabe la posibilidad de que usted sea un “no fumador” en los próximos 6 meses?

- Definitivamente sí..... 3
- Sí..... 2

- Quizás. .... 1
- Definitivamente no ..... 0

**Resultados:**

- Menor o igual a 4: **motivación baja**
- Entre 5 y 6: **motivación media**
- Más de 7: **motivación alta**



## ANEXO 4. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD/DEPRESIÓN (HADS)

Las preguntas están referidas a las 2 semanas previas.

**A.1.** Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

**D.1.** Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

**A.2.** Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

**D.2.** Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre

1. Actualmente algo menos

2. Actualmente mucho menos

3. Actualmente en absoluto

**A.3.** Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día

2. Gran parte del día

1. De vez en cuando

0. Nunca

**D.3.** Me siento alegre:

3. Nunca

2. Muy pocas veces

1. En algunas ocasiones

0. Gran parte del día

**A.4.** Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre

1. A menudo

2. Raras veces

3. Nunca

**D.4.** Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día

2. A menudo

1. A veces

0. Nunca

**A.5.** Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca

1. Sólo en algunas ocasiones

2. A menudo

3. Muy a menudo

**D.5.** He perdido el interés por mi aspecto personal:

3. Completamente

2. No me cuido como debería hacerlo

1. Es posible que no me cuide como debiera

0. Me cuido como siempre lo he hecho

**A.6.** Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho

2. Bastante

1. No mucho

0. En absoluto

**D.6.** Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre

1. Algo menos que antes

2. Mucho menos que antes

3. En absoluto

**A.7.** Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo

2. Con cierta frecuencia

1. Raramente

0. Nunca

**D.7.** Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0. A menudo

1. Algunas veces

2. Pocas veces

3. Casi nunca

**Resultados:** sumatorio de puntos por subescalas de ansiedad y depresión.

- Mayor o igual a 11: problema clínico
- Entre 0 y 7: normal
- Entre 8 y 10: se consideran casos dudosos