







UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Niveles de ansiedad y depresión en los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación tabáquica y factores relacionados**

**Autora**

Virginia Almadana Pacheco

**Director**

Teodoro Montemayor Rubio

**Tutor**

Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 17 de septiembre de 2015



***“Fue el tiempo que pasaste con tu rosa lo que la hizo tan importante”***

***Le Petit Prince***

***Antoine de Saint-Exupéry***





D. TEODORO MONTEMAYOR RUBIO, Doctor en Medicina y

D. JESUS RODRÍGUEZ BAÑO, Profesor Asociado del Dpto. de Medicina de la Universidad de Sevilla

#### CERTIFICAN:

Que el trabajo **“Niveles de ansiedad y depresión en los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación tabáquica y factores relacionados”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. VIRGINIA ALMADANA PACHECO, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar el grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla, a 17 de septiembre de 2015

Fdo.: Dr. Teodoro Montemayor Rubio

Fdo.: Prof. Dr. Jesús Rodríguez Baño





*A mis pequeños tesoros, Lucía y Martina,  
por el tiempo que les quité*



## AGRADECIMIENTOS

Como bien me dijo una vez mi querido Juan Manuel Sánchez-Varilla, “es de bien nacidos ser agradecidos”, así que durante el largo viaje que ha sido la realización de esta tesis he pensado mil veces en el momento de escribir estos agradecimientos...

A mi director de tesis, que ha tenido la paciencia de acompañarme en busca de esta Ítaca personal y sin el que nunca la hubiese alcanzado.

A Sole, la psicóloga de nuestra Unidad de Deshabitación Tabáquica, por su importante labor en la recogida de datos, por su apoyo durante todo este tiempo y por ser una gran compañera.

A Juan Polo, por su inmensurable ayuda en las labores estadísticas, su cercanía, su disponibilidad y su paciencia.

A mis compañeros de trabajo, en especial a Agustín, Ana y Fany. A Agustín por ser mi maestro, la persona a la que profesionalmente siempre he aspirado a parecerme, y por ser mi paño de lágrimas tantas veces. A Ana y a Fany por hacerme sentir tan querida y por enseñarme cuánto vale el corazón y cuánto vale la sensatez.

A mis padres, porque me han dado todo lo que tengo, con gran sacrificio y esforzándose porque yo fuera quién soy ahora.

A mi hermana, a quien admiro y sabe poner el toque de sensatez y mesura que a mí muchas veces me falta; y a mi cuñado, que siempre escucha mis dudas.

A mi hermano, por su cariño incondicional.

A Almudena, por cuidar y querer a mis hijas en mis ausencias como si fuera su madre.

A mis amigos, en especial a Chiqui, Emilio y Mary, que fueron mi familia durante los años de universidad y que ahora, incluso lejos, siguen siéndolo. Por perdonarme todas las que me pierdo y por estar ahí cuando hacen falta.

Y sobre todo, a mis hijas y a mi marido, Carlos, por el tiempo que les quité, por su generosidad sin límites, por ser el centro en torno al que gira mi Universo.



## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	i
ANEXOS .....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS .....	v

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....	3
1.1.1. Patología psiquiátrica y tabaco.....	4
1.1.2. Fumadores y riesgo de enfermedad mental.....	6
1.1.3. Síndrome de abstinencia .....	10
1.2. TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO: FÁRMACOS Y SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS.....	11
1.2.1. Varenicline.....	11
1.2.2. Bupropion .....	23
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	31
2.1. HIPÓTESIS .....	31
2.2. OBJETIVOS .....	31
3. MATERIAL Y MÉTODO .....	35
3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO .....	35
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	35
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	35
3.4. TAMAÑO MUESTRAL.....	35
3.5. ASPÉCTOS ÉTICOS.....	36
3.6. GRUPO DE ESTUDIO .....	36
3.7. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	36
3.8. VARIABLES ANALIZADAS .....	41
3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	46

3.10. AGENCIAS FINANCIADORAS.....	47
3.11. CONFLICTOS DE INTERESES .....	47
4. RESULTADOS.....	51
4.1. PARTICIPANTES.....	51
4.2. CAMBIOS EN ANSIEDAD Y DEPRESIÓN .....	56
4.3. ANÁLISIS DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....	62
4.4. RESULTADOS DEL PROGRAMA.....	64
4.5. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.....	65
4.6. CORRELACIONES DE LOS PARÁMETROS GENERALES RECOGIDOS CON LAS PUNTUACIONES BASALES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN SEGÚN HADS .....	70
5. DISCUSIÓN.....	73
5.1. HALLAZGOS PRINCIPALES: ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.....	73
5.2. PACIENTES PSIQUIÁTRICOS.....	74
5.3. SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO.....	75
5.4. SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....	76
5.5. TASA ABSTINENCIA .....	76
5.6. EFECTOS ADVERSOS .....	77
5.7. LIMITACIONES POTENCIALES .....	78
6. CONCLUSIONES.....	81
7. RESUMEN.....	85
8. BIBLIOGRAFIA .....	91

## ANEXOS

<i>ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO...</i>	109
<i>ANEXO 2. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.....</i>	112
<i>ANEXO 3. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD/DEPRESIÓN (HADS).....</i>	113
<i>ANEXO 4. TEST DE FAGÉRSTROM SIMPLIFICADO.....</i>	115
<i>ANEXO 5. TEST DE RICHMOND.....</i>	116
<i>ANEXO 6. TEST DE GLOVER-NILSSON.....</i>	117
<i>ANEXO 7. CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....</i>	118

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL VARENICLINE .....</i>	<i>11</i>
<i>FIGURA 2 .ESTRUCTURA QUÍMICA DEL BUPROPION.....</i>	<i>24</i>
<i>FIGURA 3. ESQUEMA DE VISITAS DURANTE LOS 3 PRIMEROS MESES DEL PROGRAMA PARA EL ABANDONO DEL TABACO Y SITUACIÓN EN CUANTO A DÍAS SIN FUMAR.....</i>	<i>38</i>
<i>FIGURA 4. CRONOGRAMA DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO.....</i>	<i>39</i>
<i>FIGURA 5. MUESTRA DEL ESTUDIO.....</i>	<i>52</i>
<i>FIGURA 6. DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS DE LA MUESTRA.....</i>	<i>56</i>
<i>FIGURA 7. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE FORMA GLOBAL SEGÚN HADS EN LA POBLACIÓN GENERAL .....</i>	<i>58</i>
<i>FIGURA 8: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE FORMA GLOBAL SEGÚN HADS POR SUBGRUPOS DE POBLACIÓN .....</i>	<i>59</i>
<i>FIGURA 9. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE PROBABILIDAD PARA SUFRIR UN TRASTORNO ANSIOSO O DEPRESIVO A LO LARGO DEL PROGRAMA EN LA POBLACIÓN GENERAL .....</i>	<i>60</i>
<i>FIGURA 10. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE PROBABILIDAD PARA SUFRIR UN TRASTORNO ANSIOSO O DEPRESIVO A LO LARGO DEL PROGRAMA POR SUBGRUPOS DE POBLACIÓN.....</i>	<i>60</i>
<i>FIGURA 11. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL SEGÚN PUNTUACIÓN EN CUESTIONARIO ESPECÍFICO A LO LARGO DEL PROGRAMA DE ABANDONO DEL TABACO .....</i>	<i>63</i>
<i>FIGURA 12. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR SUBGRUPOS DE POBLACIÓN SEGÚN PUNTUACIÓN EN CUESTIONARIO ESPECÍFICO A LO LARGO DEL PROGRAMA DE ABANDONO DEL TABACO .....</i>	<i>63</i>



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PREVALENCIA DE CONSUMO DE TABACO ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL Y ABUSO DE SUSTANCIAS. ADAPTADA DE PURVIS ET AL.....	4
TABLA 2 .RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS QUE HAN EVALUADO LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE VARENICLINE HASTA LA FECHA.....	14
TABLA 3. PROCEDIMIENTOS A REALIZAR EN CADA UNA DE LAS TRES VISITAS DE RECOGIDA DE DATOS .....	40
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN FINAL INCLUIDA EN EL ESTUDIO.....	53
TABLA 5. COMPARATIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LAS PÉRDIDAS EN EL SEGUIMIENTO DEL PROGRAMA.....	54
TABLA 6. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE FORMA GLOBAL A LO LARGO DEL PROGRAMA Y EN FUNCIÓN DEL GRUPO POBLACIONAL ESTUDIADO.	58
TABLA 7. SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN FUNCION DELGRUPO DE PROBABILIDAD PARA SUFRIR UN TRASTORNO ANSIOSO O DEPRESIVO EN POBLACION GENRAL Y SUBGRUPOS .....	59
TABLA 8. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS Y SU COMPARATIVA CON PACIENTES NO PSIQUIÁTRICOS .....	61
TABLA 9: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FUMADORES POR GRUPOS DE TRATAMIENTO .....	61
TABLA 10. EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A LO LARGO DEL PROGRAMA Y EN FUNCIÓN DEL GRUPO POBLACIONAL ESTUDIADO .....	62
TABLA 11. TASA DE ABSTINENCIA A 3 MESES Y VALORES BASALES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN FUNCIÓN DEL ESTADO DE FUMADOR.....	64
TABLA 12. NIVELES DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN LA COMPARATIVA DE LA PUNTUACIÓN BASAL DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN FUNCIÓN DEL ESTADO DE FUMADOR.....	65
TABLA 13. INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL .....	66

TABLA 14. MOMENTO DE APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL .....	67
TABLA 15 .INCIDENCIA GLOBAL DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS.....	67
TABLA 16. MOMENTO DE APARICIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA POBLACIÓN PSIQUIÁTRICA.....	68
TABLA 17. INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA SEGÚN FÁRMACO.....	68
TABLA 18. MOMENTO DE APARICIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA SEGÚN EL FÁRMACO: BUPROPION .....	69
TABLA 19. MOMENTO DE APARICIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA SEGÚN EL FÁRMACO: VARENICLINE.....	69
TABLA 20. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN PARA ANSIEDAD.....	70
TABLA 21. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN PARA DEPRESIÓN.....	70

# ***INTRODUCCIÓN***



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Aunque el consumo de tabaco en los países desarrollados está disminuyendo, se estima que alrededor de 1.250 millones de personas fuman en el mundo, de los que una quinta parte son mujeres. En base a los datos del Eurobarómetro (1) de junio de 2012, un tercio de la población europea fuma cigarrillos, cigarros o pipas (28%) y un 22% son exfumadores, por lo que más de la mitad de los europeos habría fumado alguna vez en su vida. En concreto, en España, el porcentaje de fumadores según esta encuesta es del 33%, 5 puntos por encima de la media europea, y bastante más alto que los datos derivados de la última Encuesta Nacional de Salud (2). En esta se describe una prevalencia del 24% para mayores de 15 años con fecha de 2012 (% fumadores diarios), con un descenso importante desde la anterior Encuesta Nacional de Salud de 2006 (26,4%) y siendo la más baja en los últimos 25 años. Por lo general, la prevalencia del consumo continúa siendo más alta en hombres (27,9% vs 20,2%) aunque la tendencia es que cada vez fumen más las mujeres.

Se ha establecido claramente la relación del tabaco como factor de riesgo en la génesis de numerosas enfermedades, considerándose un gran riesgo para la salud y la causa prevenible de mortalidad más importante (3). Los fumadores tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades crónicas graves cardiovasculares, pulmonares, y múltiples tipos de cáncer, entre los que destaca el de pulmón (4). Se estima que, como media, un fumador importante de tabaco perderá entre 13 y 15 años de vida como consecuencia directa del tabaco (5). Tanto es así que se le atribuyen alrededor de 5.5 millones de muertes prematuras anuales, previéndose que alcanzarán los 8 millones/año en el 2030 (6). Estas cifras nos dan una idea del impacto que supone el tabaco en el sistema sanitario de cualquier país. Además, casi es más importante señalar el hecho de que el cese de su consumo mejora de forma evidente la salud y el bienestar de los fumadores activos (7).

Por otro lado, numerosos estudios muestran que entre el 60-70% de los fumadores quiere dejar de fumar (8, 9), aunque por desgracia, la tasa de abandono al año de los fumadores que intentan dejar el tabaco por sí mismos es menor del 5%, recayendo la mayoría en la primera semana (10, 11). Estas tasas mejoran claramente con tratamiento farmacológico, sobre todo si se combinan con terapias cognitivo-conductuales.

Su gran difusión, su adictividad y el hecho de que sea evitable, aunque en ocasiones su abandono sea dificultoso (12, 13), son los factores que determinan su gran relevancia socio-sanitaria y la necesidad de desarrollar políticas antitabaco y tratamientos lo más efectivos posible.

### 1.1.1. Patología psiquiátrica y tabaco

Aunque el consumo de tabaco está bastante normalizado en la sociedad occidental, existen colectivos determinados donde su impacto es mucho mayor. Se trata principalmente de sectores de menor nivel socioeconómico y educativo o con mayor grado de sintomatología psiquiátrica y disfunción social; siendo en estos casos donde el abordaje del problema del tabaquismo presenta mayores dificultades. De hecho, en la actualidad, el consumo del tabaco es considerado como marcador y predictor de patología psiquiátrica y de disfunción social, hecho que se traduce en la existencia de una asociación estadística clara entre fumar y patología psiquiátrica. Esta asociación ha sido ampliamente documentada en la literatura en los últimos años, siendo especialmente significativa en el caso de la depresión, la esquizofrenia, algunos trastornos de ansiedad y otras conductas adictivas (14-24).

La prevalencia de tabaquismo entre los pacientes psiquiátricos es significativamente mayor que en la población general (Tabla 1), alcanzando en algunos casos más del doble. Por ejemplo, en el caso de la depresión se estima que el 60% de los pacientes fuma, mientras que se registra hasta en el 90% de aquellos con esquizofrenia; existiendo una asociación directamente proporcional entre la intensidad de la clínica psiquiátrica y la gravedad de la dependencia a la nicotina (25).

**Tabla 1. Prevalencia de consumo de tabaco entre pacientes con enfermedad mental y abuso de sustancias. Adaptada de Purvis et al (26).**

CONDICIÓN	PREVALENCIA TABAQUISMO (%)
Esquizofrenia	45-88
Depresión mayor	40-60
Trastorno bipolar	55-70
Desorden de ansiedad	19,2-56
Ataques de pánico	38-46
Trastorno hiperactivo	41-42
Síndrome de estrés postraumático	45-66
Abuso de alcohol	43-80
Abuso de drogas	49-98

Se han analizado poblaciones concretas de psiquiátricos hospitalizados encontrándose una prevalencia de tabaquismo aún más elevada (hasta el 46%) (27), fundamentalmente en aquellos con trastorno de abuso de sustancias.

Se han asociado directamente con el hábito tabáquico variables como el sexo masculino, ser separado o viudo, status socioeconómico (23), uso irregular de medicación neuroléptica o tener una historia de 10 o más ingresos psiquiátricos. Además, aquellos con enfermedades mentales consumen una cantidad mucho mayor de cigarrillos y desarrollan mayores niveles de dependencia a la nicotina, presentando síntomas de abstinencia más agudos y duraderos. En Estados Unidos se estimó que aunque sólo un 7,1% de la población padecía un trastorno psiquiátrico y era fumadora, estos consumían el 34,2% de todos los cigarrillos del país (28), gastando hasta el 40% de sus ingresos en cigarrillos. Esta mayor dependencia y los niveles más intensos de consumo se traducen en una mayor morbimortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco, especialmente las cardiovasculares y las respiratorias, y detrimento en la calidad de vida en este subgrupo de pacientes, circunstancia que determina la importancia del abordaje del tabaquismo en los pacientes psiquiátricos.

Se postulan diferentes hipótesis para explicar esta asociación de tabaco y enfermedad mental; entre ellas destacan circunstancias como que tabaco y patología psiquiátrica podrían estar determinados por genética o factores ambientales siendo parte de un mismo epifenómeno; que los pacientes psiquiátricos usan los cigarrillos para automedicar una depresión subyacente o paliar efectos secundarios de los fármacos antidepresivos o como consecuencia del déficit cognitivo que presentan; o que estos pacientes son más vulnerables para comenzar y continuar fumando debido a una baja autoestima y autoeficacia para afrontar situaciones diarias.

Se ha visto que los trastornos psiquiátricos pueden asociarse a una mayor sensibilidad de los síntomas de dependencia a la nicotina a niveles substancialmente más bajos de exposición al tabaco (29). En la mayoría de los casos se diferencia la condición del fumador nicotín-dependiente frente al fumador no dependiente, existiendo datos que apoyan la existencia de una mayor asociación entre estos pacientes nicotín-dependientes y la presencia concomitante de trastornos por abuso de sustancias, trastornos afectivos y trastornos de ansiedad (30). En concreto, se ha descrito un mayor abuso y dependencia a la nicotina en pacientes con consumo excesivo de otras sustancias como el alcohol. En este sentido, existen estudios donde se refleja que aquellos pacientes alcohólicos que también son fumadores, presentan elevadas tasas de ansiedad y depresión, aunque no encontraron diferencias significativas en la gravedad al comparar grupos de fumadores con no fumadores (31). Se podría considerar que esta condición de nicotín-dependiente podría ser una expresión de una mayor vulnerabilidad psicológica individual (32, 33).

Parece también que la asociación entre la dependencia a la nicotina y los trastornos mentales es relativamente específica al modo de administración de la nicotina. Así, en los fumadores dependientes a nicotina se ha observado que el consumo de tabaco fumado está asociado con trastornos psiquiátricos

mayores, mientras que el no fumado se asocia más a distimia y trastornos del pánico. Dichos trastornos también se asocian a fumadores que no son dependientes a la nicotina.

Además, existen datos que sugieren que los fumadores con historia de depresión son más susceptibles a sufrir una recaída tras dejar de fumar (34-37) y muestran peores tasas de abandono (38, 39) y sintomatología de abstinencia más severa (40).

Se calcula que entre el 30 y el 60% de aquellos que acuden a un programa para el abandono del tabaco presentan historia previa de depresión y un porcentaje mucho mayor tiene síntomas depresivos inespecíficos que no cumplen criterios diagnósticos para síndrome depresivo (41), por lo que habría que tener especial precaución en estos pacientes en los que el propio intento de abandono podría desencadenar exacerbación de su enfermedad mental de base independientemente de si se usa tratamiento farmacológico para dejar de fumar.

*En resumen, la prevalencia del tabaquismo en la patología psiquiátrica es elevada, tratándose de pacientes más dependientes a la nicotina, que desarrollan un síndrome de abstinencia más grave, con peores tasas de abandonos y en los que la posibilidad de recaída es mayor, por lo que su abordaje en las consultas para el abandono del tabaco debería llevarse a cabo con especial consideración.*

### **1.1.2. Fumadores y riesgo de enfermedad mental**

De la misma manera que los pacientes psiquiátricos son más susceptibles de empezar a fumar, los sujetos sin patología psiquiátrica que fuman tienen más riesgo de desarrollar un trastorno mental cuando dejan el tabaco, en especial trastornos de ansiedad y depresión, aunque el mecanismo responsable de este fenómeno no está completamente esclarecido (42-45).

Waal-Manning y De Hamel (46) demostraron puntuaciones más elevadas de ansiedad y depresión en fumadores frente a no fumadores ya en 1978. Se ha constatado (47, 48) la presencia de niveles más altos de ansiedad medidos por cuestionarios específicos (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) en los fumadores activos, seguidos de los que han dejado de fumar, cuando se comparan con sujetos no fumadores. Además, parece que esta asociación es mayor en jóvenes y mujeres (47, 49). Esto sucede sobre todo en los primeros días coincidiendo con el síndrome de abstinencia, aunque no



está claro lo que pasa tras 2-4 semanas, momento en que el síndrome de abstinencia ya ha finalizado (50).

Se ha demostrado que el riesgo de ansiedad y depresión aumenta a medida que aumenta el número de síntomas de dependencia a la nicotina (51), siendo también mayores en los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación tabáquica frente a los de la población general (52). En un estudio se evaluó el grado de ansiedad y depresión de la plantilla médica y el hábito tabáquico que presentaban, concluyendo que en dicha plantilla el comportamiento como fumador estaba fuertemente unido a los niveles de ansiedad presentados, aunque no tanto a los niveles de depresión (53).

Además, no se trata sólo que el ser fumador conlleve un mayor riesgo para sufrir ansiedad o depresión sino que el propio intento de abandono determina un aumento de sus niveles (51, 54, 55). Parece que los fumadores que no consiguen dejar de fumar podrían tener más puntuaciones en depresión en ese momento o haberla tenido alguna vez en su vida, en comparación con los exfumadores o los que no quieren dejarlo (56). En varios estudios (57-59) se ha investigado la relación entre el número de intentos de abandono del tabaco o las recaídas y los índices de ansiedad y depresión, encontrándose una clara asociación. Sin embargo, en un reciente trabajo realizado en una población de alcohólicos se encontró que si bien los niveles de ansiedad eran muy elevados, no se asociaron con el tiempo de recaída (60). Está descrito en la literatura la asociación entre ansiedad y riesgo de recaída temprana (primeros días), aunque en el mismo estudio (61) no se encontró esta asociación cuando la recaída sucedía durante las 2 primeras semanas. Recientemente se ha publicado una revisión (62) que incluye 14 ensayos clínicos que evaluaron la influencia de tener historia de depresión mayor en el pasado sobre la tasa de abstinencia tabáquica, encontrándose un 17% menos de probabilidad de dejar de fumar en estos pacientes frente a sanos a corto plazo y un 19% a largo plazo. Sin embargo, en algún otro trabajo, no se ha encontrado influencia en las tasas de abandono al comparar con grupos sin depresión (63).

Se sabe que el riesgo de aparición de un episodio depresivo mayor tras el abandono del tabaco es del 2% entre sujetos sin antecedentes previos; riesgo que se eleva hasta el 17% en caso de existir un episodio depresivo previo y al 30% cuando existen dos o más. Incluso una reducción brusca del consumo de tabaco, sin llegar a dejar de fumar, podría llegar a desencadenar un episodio depresivo (64).

Se cree que el 2-3% de los pacientes sin antecedentes psiquiátricos que desarrollan un episodio de depresión tras el abandono del tabaco podrían ser pacientes depresivos sin diagnosticar que aún no habían presentado su primer episodio y en los que la abstinencia podría haber actuado como desencadenante.

Lo que sucede tras un periodo más o menos largo de abstinencia con la sintomatología ansiosodepresiva no está del todo esclarecido. Existen algunos estudios en los que se han evaluado las

variaciones de ansiedad y depresión tras varias semanas de dejar de fumar utilizando cuestionarios específicos (49, 59, 65-71). En concreto, en un trabajo (59) muy reciente se realizó un seguimiento a 6 meses encontrando que las puntuaciones en ansiedad fueron mucho más altas al final del seguimiento en aquellos que recayeron, sobre todo si tenían diagnóstico de patología psiquiátrica (21,6% de la muestra) o en los que los motivos para fumar eran el estrés. Además, los pacientes que dejaron de fumar presentaban una mejoría evidente de sus niveles de ansiedad basales.

En el estudio de Sampablo et al (65), se evalúan los niveles de ansiedad y depresión medidos por HADS en un número pequeño de pacientes sometidos a tratamiento con Bupropion para dejar de fumar durante un periodo de 6 meses, realizando comparaciones de dichas puntuaciones en función de si los pacientes dejaron o no de fumar, encontrando que los niveles de ansiedad eran más alto en aquellos que dejaban de fumar a lo largo del seguimiento, mientras que las puntuaciones de depresión, fundamentalmente en el primer mes, eran peores en los que continuaban fumando, aunque solo fueron significativos los hallazgos en depresión. En ningún caso los niveles de ansiedad y depresión mejoraron de forma significativa a lo largo del seguimiento. Aunque en el trabajo de Dawkins (67) se describe también que la ansiedad y la depresión son más altas en los que dejan de fumar frente a los que no lo hacen de forma basal, a los tres meses las puntuaciones eran mejores en los que lo dejaron y en ambos grupos las puntuaciones finales mejoraron respecto a las basales. De todas formas, los resultados no fueron significativos en ninguno de los casos.

Sin embargo, Marqueta et al (66) describe resultados contrapuestos. Evalúa un número considerable de pacientes (569) sometidos a un programa de abandono de tabaco con seguimiento a 3 meses determinando variaciones en las puntuaciones de ansiedad medidas por un cuestionario específico (Cuestionario de Ansiedad Estado – Rasgo STAI), encontrando que la ansiedad va disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo, sobre todo en hombres, y que los pacientes que recaían presentaban mayores puntuaciones de ansiedad en la sesión previa a la recaída. Hallazgos similares se describen en el estudio de West (68), incluso con mejoría de sus niveles de forma precoz (1ª semana de abstinencia) atribuyendo a la nicotina un poder ansiogénico, pero con resultados tan solo a 1 mes. A favor de esta hipótesis de la nicotina como generadora de ansiedad existen otros trabajos como el estudio TOPP (72) que intenta encontrar una relación entre los niveles de ansiedad temprana y la posibilidad de fumar en la adolescencia. Sus resultados apoyan un modelo en el que el hecho de fumar sería un factor de riesgo exógeno para desarrollar ansiedad.

De la misma manera, existen datos que sugieren que la ansiedad no aumenta el riesgo de fumar y tampoco se relaciona con el éxito en la abstinencia, y que podría estar más relacionada con el hecho de planear dejar de fumar que con la propia cesación (71). Estos mismos datos son sugeridos en el estudio ATTEMPT (49), en el que se siguió a sujetos sin antecedentes de patología mental que intentaron dejar

de fumar durante 9 meses, no encontrándose relación entre los niveles de ansiedad y depresión y la tasa de abstinencia (OR 1,13 para ansiedad y depresión) En otros estudios, aunque no se describe una clara mejoría de los síntomas ansiosodepresivos, se señala que al menos no empeoran tras dejar de fumar, a pesar de que sí lo hacen en aquellos que recaen (69). Incluso existe un estudio de revisión (70) en el que no queda clara la evolución de la ansiedad tras dejar de fumar y en el que se sugiere que la nicotina podría tener un efecto ansiolítico que dificultaría las conclusiones sobre este tema, en contraposición al efecto anxiogénico que se le atribuye en otros estudios.

También se ha descrito que los fumadores tienen 2 ó 3 veces más riesgo de suicidio e ideación suicida que los no fumadores (73-75) o los exfumadores (76). Algunos autores (77) justifican esta relación en base a diferentes hipótesis: a) el uso del tabaco como medicación en la sujetos con enfermedad mental (y éstos ya tienen un mayor riesgo de suicidio que la población sana); b) factores confusores como bajo nivel socioeconómico, consumo de alcohol y enfermedad mental que se asocian con una elevada prevalencia de tabaquismo y mayor riesgo de suicidio; c) y que el propio tabaquismo podría causar enfermedad mental y física, estando estas dos condiciones asociadas también con un mayor riesgo de suicidio. Sin embargo, estudios más amplios encuentran una clara relación positiva entre el tabaco/dependencia nicotínica y el suicidio después de controlar estos factores confusores (78, 79). Además, el hecho de realizar un intento de abandono puede aumentar el riesgo de muerte, intento de suicidio o pensamientos suicidas, sobre todo en pacientes con patología psiquiátrica previa y a corto plazo, añadiendo que aquellos que llevan un año de abstinencia tienen significativamente menor probabilidad de intento de suicidio/suicidio que aquellos que continúan fumando (80). En los últimos años se ha dado mucha relevancia a la “sensibilidad a la ansiedad” que presentan los fumadores, pudiendo estar este factor relacionado con el suicidio (81), mejorando el riesgo cuando se realizan programas específicos para el abandono del tabaco que incluyen intervenciones específicas sobre la ansiedad (82).

*En resumen, parece que los pacientes que fuman tienen más riesgo de desarrollar un trastorno mental y presentan niveles más altos de ansiedad y depresión que los exfumadores y los que no fuman. Este riesgo se asocia a una mayor dependencia a la nicotina y al propio intento de abandono, descrito como posible factor desencadenante de episodios depresivos u otros trastornos psiquiátricos, incluso suicidio. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre la influencia de estos niveles en las tasas de abandono, en las recaídas y en cómo evolucionan los niveles de ansiedad y depresión a largo plazo tras dejar de fumar.*

### 1.1.3. Síndrome de abstinencia

Dentro de la variada sintomatología que puede aparecer durante el síndrome de abstinencia (50), independientemente de si se usa o no tratamiento para dejar de fumar, es frecuente encontrar síntomas como insomnio, dificultad para la concentración, nerviosismo, aumento de apetito, astenia, irritabilidad, disforia y ansiedad. El estado depresivo, incluyendo la ideación suicida e intento de suicidio pueden ser síntomas asociados a la retirada de la nicotina.

Al igual que intentar extinguir cualquier conducta arraigada puede dar lugar a un proceso de duelo, dejar de consumir cualquier psicoestimulante puede dar, de forma transitoria, sintomatología depresiva que es posible detectar mediante cuestionarios específicos durante los primeros días. Es la evolución temporal de esta sintomatología depresiva la que determinará si se trata de un síntoma de abstinencia o del inicio de una depresión en toda regla. En este último caso la sintomatología es más diferida (segunda o tercera semana tras dejar de fumar) y se prolonga en el tiempo.

Se han realizado diferentes estudios intentando establecer una relación entre la depresión y la ansiedad y el síndrome de abstinencia, con gran dificultad ya que existe gran complejidad a la hora de diferenciar síntomas emocionales y manifestaciones de la propia abstinencia. En líneas generales, se postula que los diferentes síntomas de ansiedad y depresión se asocian con un síndrome de abstinencia más agudo y prolongado (83-86), aunque algunos trabajos muestran resultados contradictorios en los que los estados de ánimo negativos pudieran estar determinados por el síndrome de abstinencia y no dependen de la presencia de ansiedad o depresión asociadas (87). Incluso en otros trabajos se postula que la asociación de patología psiquiátrica con un trastorno de abuso de sustancias (alcohol u otras) no tiene efecto sinérgico a la hora de incrementar la vivencia de la abstinencia (86).

*En resumen, la sintomatología del síndrome de abstinencia a la nicotina es muy variada e incluye síntomas que se solapan con los de patologías mentales como la ansiedad y la depresión. Es tremendamente difícil diferenciar los síntomas de la propia abstinencia del inicio de este tipo de patologías, estando quizás determinado en mayor medida por el momento de inicio y evolución. Los trabajos que existen al respecto son contradictorios y de metodología complicada.*

## 1.2. TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO: FÁRMACOS Y SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

En general, el abordaje del tabaquismo ha presentado un importante avance en los últimos años con el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del síndrome de abstinencia. Actualmente, según las diferentes guías para el abordaje del tabaquismo (88, 89), se consideran fármacos de primera línea: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), con sus diferentes formas de administración (parches, chicles, comprimidos para chupar, spray nasal e inhalador bucal); Bupropion (B) y Varenicline (V). Estos dos últimos fármacos han proporcionado beneficios considerables en cuanto a mejora en tasa de abandono a corto y largo plazo.

Es importante ofrecer tratamiento para el tabaquismo a todos los fumadores por el riesgo para su salud, incluido a los pacientes psiquiátricos. En el caso de este tipo de pacientes, dicho tratamiento incluiría una evaluación e intervención individualizada y a medida, fundamentalmente combinando intervenciones psicológicas de tipo cognitivo-conductuales y fármacos específicos, comprobándose que cuando se realizan programas de estas características los resultados se asemejan a los de la población general (90).

### 1.2.1. Varenicline

Se trata del fármaco de primera línea (91) que se ha incorporado de forma más reciente al arsenal terapéutico para el abandono del tabaco. Se basa en un compuesto alcaloide derivado de la planta *Cytisus laburnum* que fue utilizado por primera vez en La Segunda Guerra Mundial para controlar el “craving” de los soldados. Es un agonista parcial del  $\alpha 4\beta 2$  receptor nicotínico acetilcolinérgico, lo que significa que su actividad intrínseca es menor que la de la nicotina. En presencia de un agonista se comporta como antagonista y a la inversa (Figura 1).

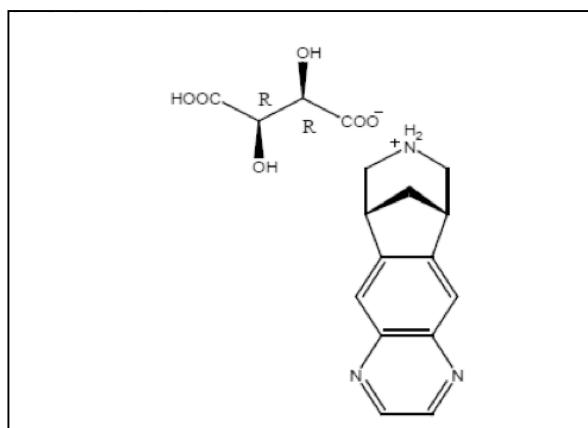


Figura 1. Estructura química de Varenicline.

Se administra por vía oral a dosis de 1 mg dos veces al día, con una elevada biodisponibilidad, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 3-4 horas. En función a la semivida del fármaco que es de 17-24 horas, las concentraciones estables se alcanzan a los 4 días del inicio del tratamiento. Se elimina vía renal y tan sólo el 8% se metaboliza en hígado, por lo que casi no existe riesgo de interacciones y no requiere ajuste de dosis salvo si existe insuficiencia renal grave.

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, hasta el 30% en algunas series) y las alteraciones del sueño (sueños anormales o vívidos). Suelen ser dosis dependientes y mejoran con la reducción a 1 mg/día (en una sola toma o en dos tomas de 0,5 mg). Salvo la hipersensibilidad al fármaco no existen prácticamente contraindicaciones.

Los resultados de los estudios realizados muestran mayor eficacia que placebo, TSN y Bupropion en cuanto a mejores tasas de abandono (92-98); sin embargo, en todos ellos se excluyeron a pacientes que requirieron tratamiento psiquiátrico en el año previo a su inclusión en el estudio, por lo que algunos autores han expresado su preocupación sobre la eficacia y seguridad de Varenicline en este grupo. Aun así, el perfil de seguridad del fármaco fue bueno, señalándose como efecto adverso más frecuente las náuseas aunque los efectos sobre las alteraciones del humor o pensamientos suicidas no fueron sistemáticamente recogidos. Entre los efectos adversos que sí estudiaron, no se encontraron evidencias sobre el desarrollo de más alteraciones del sueño o irritabilidad en comparación con placebo, aunque sí sobre sueños vívidos y pesadillas (99).

Sin embargo, tras la aprobación y comercialización del fármaco en mayo de 2006 por la US Food and Drug Administration (FDA) y en septiembre de 2006 por la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) y casi hasta la fecha, comenzaron a aparecer diferentes publicaciones de casos aislados donde se ponía en duda la seguridad de este medicamento tanto en pacientes con antecedentes psiquiátricos (100-117) como en no psiquiátricos (118-125) o en poblaciones específicas como veteranos de guerra (126). Incluso apareció alguna serie de casos (127), aunque con muestras pequeñas, limitadas a un diagnóstico y sin que los síntomas se midieran de forma estandarizada. En la mayoría de los casos la evidencia fue limitada y no todos los pacientes habían dejado de fumar en el momento en el que se iniciaron los síntomas.

En concreto, en Reino Unido, a fecha de 2009, las reacciones adversas medicamentosas de Varenicline comunicadas por tarjeta amarilla a la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) (128), habían estado dominadas por los eventos psiquiátricos (77% de todos; 2.286 de 2.974), incluyendo 344 depresiones, 187 ideaciones suicidas, 14 intentos de suicidio y 8 suicidios. Health Canada describe 7 casos de ideación suicida tras tomar Varenicline y en sólo 1 de estos casos existían antecedentes psiquiátricos (129). Estas alertas se repitieron desde las autoridades reguladoras de todo el

mundo. En junio de 2008, aproximadamente medio millón de personas habían tomado Varenicline en el Reino Unido y la tasa de suicidios se triplicó en los meses siguientes a la alerta. Esto se conoce como el fenómeno de “stimulated reporting”. En muchos de estos casos se notificó la resolución de los síntomas tras interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en algunos de los pacientes el cuadro persistió.

A consecuencia de esto, desde noviembre de 2007 y hasta 2009 se emiten sucesivos informes por la FDA (130-132) acerca de la posibilidad de que Varenicline pudiera incrementar síntomas neuropsiquiátricos como alteraciones del comportamiento o forma de pensar, ansiedad, cambios de humor, agitación, comportamiento agresivo, depresión, ideación y comportamiento suicida y psicosis, particularmente en sujetos con historia de patología psiquiátrica. Esta circunstancia provocó la inclusión en 2009 de una “alerta negra” (133-135) en la caja del medicamento (la más fuerte de las alertas de la FDA) basada en los continuos informes postcomercialización.

*Nos encontramos con dos preguntas claves a tener en cuenta a la hora de utilizar este fármaco:*

- *¿Existe mayor riesgo de suicidio o de efectos neuropsiquiátricos graves en los fumadores que utilizan Varenicline, independientemente de si tiene patología mental asociada?*
- *¿Es seguro el empleo de Varenicline en pacientes psiquiátricos?*

Esto ha motivado el desarrollo de estudios (Tabla 2) con metodología y población muy variada (sólo sanos, sólo psiquiátricos, sanos y psiquiátricos, grupos específicos como veteranos de guerra...), con el objeto de analizar los posibles efectos neuropsiquiátricos del fármaco en general, así como su eficacia en pacientes con enfermedad mental. En pocos de estos estudios se ha realizado una monitorización de ansiedad / depresión por medio de cuestionarios estandarizados o de fácil manejo en la práctica clínica habitual.

Tabla 2. Resumen de los principales estudios que han evaluado los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos de Varenicline hasta la fecha.

ESTUDIO	TRATAMIENTO Y TIEMPO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MEDICIÓN EFECTOS SECUNDARIOS (ES) NEUROPSIQUIÁTRICOS	RESULTADOS
Stapleton(136), 2008	TC* + V o TSN, 6 sem	412 PG+: 206V /206TSN  Antecedentes psiquiátricos: 53V / 59TSN	Media de puntos obtenidos tras preguntar síntomas psiquiátricos específicos determina una "alteración del humor", que luego se clasifica como leve, moderada, grave  No recoge ES** graves (suicidio, autolisis) pero sí <b>hospitalizaciones</b>	No aumento de ES** psiquiátricos con V  No hospitalizaciones  Mejor TAbs# con V vs TSN  Similar TAbs# abandono con V independiente de patología psiquiátrica
McClure(137), 2009	3 posibilidades de TC (web, tlf o web+tlf) + V, 12 sem	1117: 661 sanos /516depresivos  Excluye otras patologías psiquiátricas	Cuestionario de síntomas depresivos: Hopkins Symptom Checklist	Similar TAbs# independiente de patología psiquiátrica  No empeoramiento de ESpsiquiátricos, aunque mayor propensión en grupo depresivos.
Kasliwal(138), 2009	V, ¿tiempo?	2862 PG+: no aclara qué porcentaje de psiquiátricos incluía la muestra	Envío de cuestionario básico a médicos de primaria que recetan V identificados por base de datos: incluye <b>suicidio</b> , eventos psiquiátricos y otros ES neuropsiquiátricos  Se rellena unas 4 semanas tras prescripción	172 eventos psiquiátricos en 142 pacientes (65% no tenían historia previa)  ES psiquiátrico más frec: trast del sueño 1,6%, ansiedad 1,2%, pesadillas 1% y cambios de humor 0,6%.  5 intentos de suicidio y 2 ideaciones suicidas, todos con historia de enf mental previa y factores precipitantes



ESTUDIO	TRATAMIENTO Y TIEMPO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MEDICIÓN EFECTOS SECUNDARIOS (ES) NEUROPSIQUIÁTRICOS	RESULTADOS
Gunnell(139), 2009	V (12 sem) vs B (7-9) vs TSN (3-6 m)	80660 PG+: 63265 TSN, 10973 V y 6422 B	Base de datos (GPRD: The UK General Practice Research Database): <b>suicidios, intentos de suicidio, pensamientos suicidas</b> y depresión	No se encontró evidencia clara de que V incrementara el riesgo  Hazard ratio V 1,12 (95% IC 0,67 a 1.88) vs B 1,17 (0,59 a 2,32)  166 episodios de intentos autolíticos, 2 suicidios (ambos en TSN) y 37 ideas suicidas. La incidencia de suicidios, estandarizada por edad y sexo fue de 533.1 por 100000 personas al año en V, 498,7 en B y 751,7 en TSN
Purvis(140), 2009	V, 12 sem	50PG+en veteranos  Antecedentes psiquiátricos: 48% (varias patologías, aunque era un grupo concreto de veteranos)	Entrevista clínica: entre otros, <b>agresión e ideación suicida</b>	TAbs# 30%, peor en antecedentes psiquiátricos  5 casos: aumento ES psiquiátricos pero sin suspender el tratamiento  4 suspendieron tratamiento (todos psiquiátricos)
Smith (141), 2009	V	14 Esquizofrenia	Cuestionarios específicos	No aumento ES, incluyendo depresión o suicidio  Mejoría puntuaciones test cognitivos

ESTUDIO	TRATAMIENTO Y TIEMPO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MEDICIÓN EFECTOS SECUNDARIOS (ES) NEUROPSIQUIÁTRICOS	RESULTADOS
Tonstad(142), 2010	V vs placebo (análisis 10 ensayos clínicos), 1 estudio 6 sem 8 estudios 12sem 1 estudio 52 sem	5096 Sanos: 3091 V vs 2005 placebo	Base de datos, análisis de ensayos clínicos	No aumento ES psiquiátricos, salvo alteraciones del sueño en V
McClure(143), 2010	TC + V, 24 sem	542: 271 sanos / 271 psiquiátricos (128 ansiedad, 253 depresión, 15 otros)	Cuestionario de síntomas depresivos: Hopkins Symptom Checklist	Similar TAbs#  Similar ES neuropsiquiátricos  Mayor propensión en psiquiátricos
VA (estudio FDA) (144), 2010	V vs TSN	28262 PG+: 14131 V vs 14131 TSN	Hospitalizaciones neuropsiquiátricas	Sin diferencias (16 ingresos V vs 21 ingresos TSN)
DOD (estudio FDA)(145), 2011	V vs TSN	23956 PG+: 11978 V vs 11978 TSN	Hospitalizaciones neuropsiquiátricas	Sin diferencias (18 ingresos V vs 16 ingresos TSN)
Garza (146), 2011	V vs placebo, 12 sem	110 Sanos: 55 V vs 55 placebo	Cuestionarios: multiples test administrados semanalmente (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Anxiety Scale, the Overt Agression Scale-Modified), registran <b>suicidios</b>	Sin deferencias  No suicidios
Liu (147), 2011	V vs placebo, 5 sem	41 Esquizofrenia: 21 V vs 20 placebo	Cuestionarios sobre Ansiedad/Depresión	Mejora ES y abstinencia
Moore (148), 2011	V vs B vs TSN	13243 PG+: 9575 V vs 1751 B vs 1917 TSN	Base de datos FDA	3249 suicidios, ideación suicida o depresión: 90% V, 7% B, 3% TSN
Harrison-Woolrych (149), 2011	V	1394 PG+	Cuestionarios sobre ES	3% depresión 1 suicidio 6 intentos de suicidio 2 ideación suicida 3 reacciones psicóticas
Foulds (150), 2013	V vs placebo (análisis 8 ensayos clínicos), tiempo?	3837 Sanos: 2403 V vs 1434 placebo	Base de datos, análisis de ensayos clínicos. Miden ES neuropsiquiátricos con escala de abstinencia de Minnesota	V mejora síntomas abstinencia (humor depresivo, irritabilidad) sin empeorar tasa ES neuropsiquiátricos

ESTUDIO	TRATAMIENTO Y TIEMPO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MEDICIÓN EFECTOS SECUNDARIOS (ES) NEUROPSIQUIÁTRICOS	RESULTADOS
Buggy (151), 2013	V	12159 PG <sup>+</sup>	Base de datos: identifica prescripciones V y se envía cuestionario básico: incluye <b>ideación suicida, intento de suicidio</b> , ansiedad, depresión y agresión	Entre un 7-17% de los eventos neuropsiquiátricos se atribuyeron a V siendo la razón para suspender el tratamiento en un 20-50%
Cinciripini (152), 2013	TC* + V vs B vs placebo, 12 sem	294 Sanos, excluyen a psiquiátricos	Cuestionarios: Wiscosin withdrawal scale (incluye ansiedad), the positive and negative Affect Scheduel, The center for epidemiologic studies' depression scale	Efecto protector de V para D y A  1 ES neuropsiquiátrico en V (antecedentes enf psiquiátrica)  No diferencias en tasa ES  TAbs#: mejor en V (37%)
Nahvi (153), 2013	V	70 PG <sup>+</sup> en clínica de fumadores de cannabis  53% depresión 30% ansiedad	Evalúa suicidios, hospitalizaciones y agresividad. Sesgo de no determinar efectos secundarios no graves	11% dejan tratamiento por ES, en 2 casos por síntomas depresión  No se registró ideación suicida u hospitalización
Ahmed (154), 2013	V	PG <sup>+</sup> : 25	Base de datos: Evalúa con la escala de causalidad de Naranjo la posibilidad de asociación de aumento de riesgo de ES psiquiátricos y V en 25 casos clínicos publicados en la literatura	V aumenta riesgo de ES neuropsiquiátricos
Meyer(155), 2013	V vs TSN	21628 PG <sup>+</sup> militares: 10814 V vs 10814 TSN	Nº hospitalizaciones por ES neuropsiquiátricos	No aumento de las mismas ni a los 30 ni a los 60 días
Meszaros (156), 2013	V vs placebo, 8 sem	10 Esquizofrenia: 5 V vs 5 placebo	Cuestionario ES	No aumento ES neuropsiquiátricos

ESTUDIO	TRATAMIENTO Y TIEMPO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	MEDICIÓN EFECTOS SECUNDARIOS (ES) NEUROPSIQUIÁTRICOS	RESULTADOS
Anthenelli (157), 2013	V vs placebo, 12 sem	525 Depresivos: 250 V vs 250 placebo	Cuestionarios: Ansiedad (Hamilton Rating Scale for Anxiety), Depresión (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) y Suicidio	No aumento ES neuropsiquiátricos  No mayor <b>ideación o comportamiento suicida</b>  No empeora ansiedad o depresión en ningún grupo  27% náuseas V

TC\*: terapia cognitivo-conductual

PG+: pacientes de la consulta general, incluyendo patología psiquiátrica

TAbs#: tasa de abstinencia

El primer ensayo clínico que incluyó pacientes psiquiátricos fue el realizado por Stapleton (136) en 2007. En él se evaluó la efectividad de Varenicline frente a TSN en un grupo de pacientes de la consulta general que incluía enfermos mentales. Encontraron un 27% de prevalencia de patología psiquiátrica en la muestra (111/412 pacientes), fundamentalmente a expensas de trastorno depresivo (n=64), aunque se registraron patologías muy variadas. No se evidenció exacerbación de la patología psiquiátrica en ninguno de los casos tratados con Varenicline, obteniéndose mejores tasas de abstinencias que con TSN y siendo igual de eficaz independientemente de si existía enfermedad mental. El grupo de Varenicline presentó una incidencia mayor de náuseas, alteraciones del sueño, dolor de cabeza, dispepsia, sequedad de boca, mal gusto, humor bajo, diarrea y desorientación. Un paciente presentó una reacción psicológica severa comparada con un "mal viaje de LSD", que consistió en ansiedad, paranoia, confusión, descontrol motor, que no fue explicada. Sin embargo, es de destacar que la muestra de enfermos psiquiátricos del grupo de Varenicline era pequeña (53 pacientes) e incluía un variado número de diagnósticos (64 trastornos depresivos, 24 con psicosis y depresión, 14 trastornos bipolares, 7 psicosis y 2 desórdenes alimenticios).

Posteriormente a este estudio McClure (137) evalúa el humor, los efectos adversos relacionados con la toma de Varenicline y la tasa de abstinencia entre pacientes con y sin historia de depresión mayor, no encontrando diferencias significativas en cuanto a empeoramiento de los síntomas psiquiátricos, cambios del humor o diferente tasa de abstinencia entre los grupos. Sin embargo, el grupo de pacientes depresivos presentó una mayor propensión a referir confusión, problemas de sueño y náuseas tras iniciar Varenicline. Y aunque la misma proporción en ambos grupos refirió síntomas depresivos (ya fueran de reciente aparición o empeoramiento de síntomas ya existentes), en el grupo de depresivos se

encontraron ciertas diferencias en cuanto a la intensidad de estos síntomas (más tensión/agitación, más irritabilidad/enfado y confusión). Otro estudio del mismo autor (143) presenta las conclusiones sobre los resultados del tratamiento a largo plazo con Varenicline en una subpoblación de pacientes del estudio anterior. Intentó determinar cómo influía la presencia de patología mental en la tasa de abstinencia a 6 meses, las recaídas y los efectos secundarios; concluyendo que tener un diagnóstico psiquiátrico no predice peores resultados en cuanto a tasa de abstinencia o más efectos adversos, aunque el grupo de depresivos presentó una ligera predisposición a sufrir más ansiedad o síntomas depresivos, que finalmente no fueron significativos.

En Inglaterra se llevó a cabo un estudio de observacional de cohortes (138) con 2.682 pacientes en los que se monitorizó la seguridad de Varenicline durante un mes tras terminar el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos (50,9%), siendo estos síntomas las principales razones para dejar de tomar Varenicline (35,3%). Se registraron 172 eventos psiquiátricos en 142 pacientes, el 65% de los cuales no tenía historia previa de enfermedad mental. Las reacciones adversas neuropsiquiátricas más frecuentes fueron los trastornos del sueño (1,6%), ansiedad (1,2%), depresión (1,1%) sueños anormales (1%) y cambios de humor (0,6%). Se registraron 6 intentos de suicidios. En 5 de los intentos de suicidio y las 2 ideaciones suicidas registrados existía historia psiquiátrica previa. En general, la frecuencia de estos efectos fue muy baja aunque es de señalar que al no existir grupo control no se puede concluir que sea diferente a la de placebo u otro tratamiento.

En el estudio de Gunnell (139) se intenta esclarecer esto mismo, pero en comparación con Bupropion y TSN. Incluye una amplia muestra de pacientes (80.660) aunque el tamaño de los grupos no fue homogéneo. Tampoco se encontró evidencia clara de que Varenicline incrementara el riesgo de intentos de suicidio, pensamientos suicidas o depresión.

Por otro lado, Purvis (140) publicó un estudio sobre eficacia y seguridad de Varenicline en veteranos de guerra, población con alta prevalencia de trastornos mentales. Aunque sólo se incluye a 50 pacientes, todos en tratamiento con el fármaco, se determinó que los pacientes que fracasan en el abandono del tabaco presentaban significativamente más prevalencia de patología mental que los que completan con éxito la terapia. Además, todos los que abandonaron el tratamiento por cambios en el comportamiento o alteraciones en el humor tenían un trastorno mental subyacente. Concluyen que la tasa de abstinencia así como los abandonos del tratamiento eran peores en esta población que los reflejados en los estudios pre marketing.

Posteriormente, el mismo autor (26) publicó un artículo de revisión sobre el uso de Varenicline en enfermos mentales. En él se recomienda precaución a la hora de indicar el tratamiento, así como un seguimiento y monitorización estrecha de los cambios de humor y comportamiento durante el tratamiento

en todos los pacientes pero, especialmente en los psiquiátricos. Resultados similares se describen en otras revisiones (158, 159).

Es de interés comentar el estudio realizado por Tonstad (142) que analiza la incidencia y riesgo relativo (RR) de las reacciones adversas de tipo psiquiátrico en diez ensayos clínicos sobre Varenicline finalizados antes de 2008, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (160-164). En estos estudios se excluyeron a pacientes con depresión que hubiesen requerido tratamiento en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio, así como historia pasada o presente de trastorno de pánico, psicosis, trastorno bipolar o abuso/dependencia de alcohol u otras drogas. Se analizaron un total de 3.091 pacientes. En este análisis no se encontró aumento significativo de los eventos psiquiátricos con el uso de Varenicline salvo por los trastornos y alteraciones del sueño. Se detectaron tres casos de reacciones adversas neuropsiquiátricas graves: 1 caso en el grupo del fármaco (un fumador sin antecedentes psiquiátricos que precisó ser ingresado por un brote psicótico) y 2 casos en el grupo placebo (un intento de suicidio y una exacerbación de una esquizofrenia que no se había catalogado en el momento de incluir al paciente en el estudio). En cuanto a síntomas relacionados con ansiedad, se presentó de forma similar en el grupo tratado con Varenicline y en el grupo placebo (4,5% vs 5%, RR 0,86 (IC 0,67-1,12)).

Paralelamente, la FDA financió la realización de dos estudios epidemiológicos retrospectivos llevados a cabo en el Departamento de Asuntos de Veteranos y en el Ministerio de Defensa, que intentan evaluar la seguridad del fármaco (144, 145) y realizó una revisión (165) de los resultados obtenidos publicando un nuevo comunicado en 2011 (166). En ambos estudios se concluye que no se encuentran diferencias en el porcentaje de ingresos hospitalarios por eventos neuropsiquiátricos graves en los grupos estudiados (Varenicline frente a TSN en ambos casos, evaluando 14.131 pacientes en el primer estudio y 11.978 en el segundo), aunque no descartan el aumento de riesgo en otros eventos neuropsiquiátricos. Sin embargo, dichos estudios presentan limitaciones tan importantes como que no se evaluaron los efectos neuropsiquiátricos que no precisaron hospitalización, que sólo se analizaron los eventos que sucedían en los primeros 30 días tras iniciar el tratamiento con Varenicline y que la muestra no era lo suficientemente grande como para detectar efectos adversos poco comunes. El hecho de utilizar como variable principal los ingresos hospitalarios es de gran utilidad a la hora de detectar efectos neuropsiquiátricos graves, pero no estudia de manera adecuada la posibilidad de sufrir síntomas neuropsiquiátricos de menor gravedad.

En el estudio realizado por Garza (146) los resultados son similares a los descritos con anterioridad. Se analizaron 110 pacientes aleatorizados en dos grupos (Varenicline frente a placebo), no encontrándose diferencias entre los grupos en cuanto a síntomas depresivos, ansiedad o agresión/irritabilidad medidos con cuestionarios específicos. Sin embargo, en este estudio tampoco se evaluó población psiquiátrica.

Muy recientemente se ha realizado un estudio similar al de Garza pero con mayor número de pacientes y específicamente en pacientes depresivos encontrándose resultados similares a los descritos (157).

Incluso existen datos en otras poblaciones concretas como fumadores de cannabis (153) con un porcentaje considerable de patología psiquiátrica de base en los que no se encontró una incidencia mayor de suicidio, agitación que requiriera intervención médica u hospitalización por causa psiquiátrica en el grupo que tomaba Varenicline. En veteranos de guerra (155), en los que tras analizar retrospectivamente la incidencia de hospitalizaciones por efectos neuropsiquiátricos en tratados con Varenicline vs TSN tampoco se encontraron diferencias entre grupos. O en esquizofrénicos (156, 167), en los que tampoco se evidenció más efectos adversos en los pacientes tratados con Varenicline, aunque el último estudio referenciado se trata de una revisión y se especifica que no existe empeoramiento en pacientes estables que se monitorizaron estrechamente (156).

A favor de lo referido anteriormente se encuentra una de las últimas revisiones realizadas sobre el tema (168) que concluye, tras analizar 17 ensayos clínicos de Varenicline controlados con placebo, que no existen evidencias a favor de que Varenicline se asocie con un aumento de efectos adversos neuropsiquiátricos.

En contraposición a los hallazgos anteriores, Furberg realizó una dura crítica a las conclusiones de la FDA argumentado que al evaluar sólo efectos neuropsiquiátricos traducidos en hospitalización, se perdían la mayoría de efectos neuropsiquiátricos serios que venían siendo atribuidos al fármaco ya que, por ejemplo, aquellos que presentaran ideaciones suicidas o intentos de suicidio que no llegaran a término y no ingresaran no estaban teniéndose en cuenta. Este mismo autor llevó a cabo un estudio (148) realizado en población general utilizando la base de datos de comunicación de efectos adversos de la FDA desde 1998 a 2010, en el que describe una alarmante incidencia de eventos neuropsiquiátricos recogidos para Varenicline. Se comunicaron un total de 3.249 casos de suicidio, intento de suicidio o depresión, de los cuales el 90% fue atribuido a Varenicline, el 7% a Bupropion y el 3% a TSN; con una odds ratio respecto a TSN de 8,4 para Varenicline y de 2,9 para Bupropion. Por este motivo concluye que es inadecuado el empleo del fármaco como primera línea.

Hallazgos similares se describen en un estudio realizado en Nueva Zelanda (149). En este se incluyó un amplio número de pacientes de la población general (3.415) en tratamiento con Varenicline que fueron seguidos por diferentes medios con objeto de determinar síntomas neuropsiquiátricos. Aunque no se utilizaron cuestionarios específicos se realizó recogida de síntomas por diferentes vías, incluyendo cumplimentación de cuestionario genérico de efectos adversos (sólo cumplimentado por 1.394 participantes). En esta serie sí se registró una incidencia elevada de efectos adversos psiquiátricos,

llegando a señalarse el síntoma “depresión” hasta en un 3% de los casos y presentando eventos serios como suicidio (1 caso), ideación suicida (2 casos), intento de suicidio (6 casos) y reacciones psicóticas (3 casos).

En la misma línea, varios trabajos publicados recientemente (151, 154) describen empeoramiento de los efectos secundarios de tipo neuropsiquiátrico con Varenicline. Uno de ellos (151) utiliza una base de datos de médicos de medicina general para determinar la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes generales (incluido psiquiátricos), encontrando hasta un 17% de eventos atribuibles al fármaco.

En el otro (154), se realiza un análisis de los casos de efectos neuropsiquiátricos asociados a toma de Varenicline publicados en inglés desde 2006 a 2012, encontrándose un total de 25 (142-154, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62, 64, 66, 111, 116), en la mayoría de los cuales los pacientes fueron ingresados por efectos adversos neuropsiquiátricos graves y en el 68% de los casos existía historia previa de depresión. Se analizó la asociación de Varenicline con un incremento del riesgo y encontraron una asociación en el 76% de los casos, sobre todo en pacientes psiquiátricos. En 2012 se publicó en JAMA un artículo de revisión sobre el tema (169), en el que se hace una actualización hasta la fecha de los datos publicados, con conclusiones similares a las expuestas anteriormente.

En contraposición a los datos referidos anteriormente, un estudio (170) encontró que este fármaco mejoraba el ánimo positivo y reducía el ánimo negativo, aunque tampoco se comparaban pacientes con o sin enfermedad mental. Datos similares describe Foulds (150) al analizar 8 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, controlados con placebo, en los que se trató de medir posibles efectos secundarios neuropsiquiátricos de Varenicline usando una escala de abstinencia en la que se tenían en cuenta 5 síntomas (ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse y desesperanza), evidenciándose durante todo el seguimiento que las puntuaciones eran más bajas que para placebo así como la posibilidad de empeorar. Asimismo, en un grupo de pacientes con esquizofrenia (141) se vio que Varenicline producía una mejoría significativa de las puntuaciones de varios test cognitivos, fundamentalmente asociados con el aprendizaje verbal y la memoria, aunque no en la atención; y, aunque la muestra era pequeña, no se encontró aumento del riesgo de exacerbación. Incluso, en otro estudio se señala el empeoramiento en puntuaciones de test específicos sobre ansiedad y depresión a lo largo de un programa de abandono del tabaco en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento frente a los que estaban tomando Varenicline (147) concluyendo que este fármaco podría prevenir una exacerbación de estos pacientes durante el abandono del tabaco. Aunque en cualquier caso, el número de pacientes evaluados en estos trabajos es muy reducido.



Más recientemente (171) se ha evaluado la eficacia de Varenicline en combinación con terapia cognitiva-conductual en un grupo más amplio de esquizofrénicos estables (112 pacientes), con muy buena tolerancia (mejoría de síntomas psicóticos, depresivos y de abstinencia) y eficacia en el abandono.

*En este punto y a modo de resumen, nos encontramos que tras las alertas suscitadas poniendo en duda la seguridad de Varenicline y hasta la actualidad, se han realizado multitud de estudios, incluso promovidos por la FDA, tanto en población general como en subpoblaciones de pacientes psiquiátricos, intentando esclarecer este problema. Sin embargo, nos encontramos con resultados contrapuestos. Por un lado, existen autores que no han encontrado diferencia en la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos graves al comparar con placebo o incluso con Bupropion o TSN. Incluso en algunos casos, se describe un cierto efecto protector en aquellos que toman Varenicline. Sin embargo, existe un grupo de autores que sí encuentran esta asociación y abogan por no utilizar este fármaco como de primera línea en el tratamiento del síndrome de abstinencia a la nicotina.*

*A día de hoy siguen realizándose estudios para evaluar la seguridad de Varenicline por lo que la monitorización estrecha de los pacientes con antecedentes psiquiátricos que utilicen esta medicación debería ser la norma.*

### **1.2.2. Bupropion**

Bupropion (Figura 2) se empezó a comercializar en 1985 como antidepresivo, utilizándose fundamentalmente en el tratamiento de la depresión mayor, y no es hasta 1997 cuando comienza a emplearse en el tratamiento del abandono del tabaco (172-174) cuando se constata que pacientes depresivos que tomaban el fármaco presentaban una disminución en el consumo de tabaco.

El mecanismo de acción del hidrocloreto de bupropion o anfebutamona en cuanto al cese del tabaco es desconocido, aunque se ha atribuido a su capacidad de actuar como inhibidor no competitivo del receptor nicotínico. Como antidepresivo parece actuar inhibiendo la recaptación neuronal de catecolaminas (fundamentalmente dopamina y noradrenalina). Aunque en un principio se pensó que su acción en el síndrome de abstinencia podía estar relacionada con su capacidad como antidepresivo, en la actualidad se ha demostrado que no existe ninguna relación (175).

Se administra en dosis de 150-300 mg al día. Se absorbe en tubo digestivo y tiene una gran biodisponibilidad, uniéndose en un 84% a proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria e incluso aparece en la leche materna, motivo por el que no debe ser administrado durante la lactancia y tampoco en el embarazo. Se metaboliza en hígado y casi en su totalidad se elimina por la orina.

Las principales reacciones adversas son el insomnio, sequedad de boca, cefaleas, inquietud, náuseas, erupción cutánea y urticaria, siendo un fármaco bien tolerado. Su efecto adverso más grave son las convulsiones, por lo que los trastornos convulsivos son una de sus principales contraindicaciones. Otras contraindicaciones relevantes son la historia de trastorno bipolar, historia actual o previa de anorexia o bulimia nerviosa, traumatismo craneal, tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), desintoxicación aguda de alcohol o benzodiazepinas.

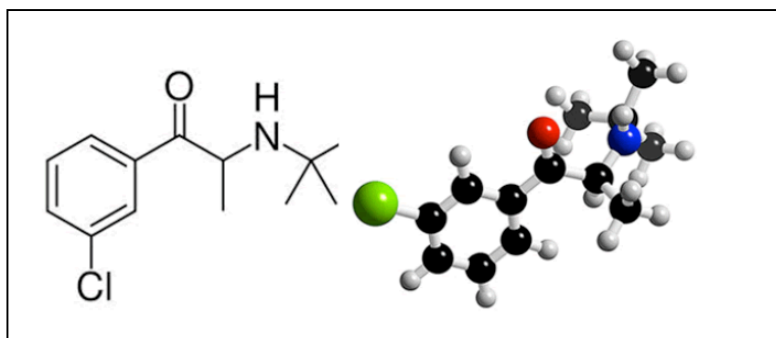


Figura 2. Estructura química del Bupropion.

La guía americana para tratamiento del tabaco y su dependencia (176) recomienda Bupropion y nortriptilina como posible opción de tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión. Como excepciones, la interacción de Bupropion con los IMAOS y la posibilidad de desencadenar una fase maniaca en el trastorno bipolar (177) como se ha descrito anteriormente.

Se han realizado diferentes estudios de la eficacia de Bupropion en pacientes con patología mental, sobre todo en esquizofrenia (178-184), encontrando una mejoría de las tasas de abstinencia tanto solo como combinado con terapia cognitiva-conductual (179) o con parches de nicotina (183), incluso con mejoría de síntomas depresivos. En principio podría ser una buena alternativa en aquellos pacientes con enfermedad mental que desean dejar de fumar (179, 183, 185), debido a estos efectos antidepresivos (186), aunque como se señala anteriormente, en una revisión Cochrane (175) se postula que el efecto de Bupropion para dejar de fumar debe ser independiente a su efecto antidepresivo.

Sin embargo, al igual que para Varenicline también se han descrito casos en la literatura en los que el uso del fármaco pudiera haber producido exacerbación de patología mental (fundamentalmente síntomas psicóticos y maníacos) o incluso desarrollo de sintomatología depresiva en pacientes sin enfermedad mental previa. También se han comunicado casos de empeoramiento de depresión e ideación suicida (187, 188), aunque en la misma revisión Cochrane (175), el riesgo de suicidio fue de 1/1000, por lo que concluyen que los efectos adversos graves son raros. La relación causa-efecto está aún por esclarecer. Aunque la alarma suscitada por estas reacciones adversas no ha sido tan mediática

como en el caso de Varenicline, la FDA decidió incluir, de igual forma que con Varenicline, una alerta negra en la caja del medicamento (133).

Uno de estos estudios realiza un análisis de los casos de episodio psicótico agudo inducido por Bupropion (189) publicados en la literatura desde diciembre de 1985 a noviembre de 2008, encontrándose 22. De éstos, sólo 3 sucedieron a partir de 2002.

Además, la FDA también ha realizado una revisión de la seguridad de Varenicline y Bupropion postcomercialización utilizando el sistema AERS (adverse event reporting system) para identificar los casos de suicidio (190). Desde la aprobación de cada fármaco hasta noviembre de 2007 se identificaron 153 efectos adversos relacionados con suicidio en Varenicline (116 ideas suicidas y 37 suicidios) y 75 con Bupropion (46 ideas suicidas y 29 suicidios). Con Varenicline, en casi la mitad de los casos los pacientes presentaron antecedentes psiquiátricos mientras que con Bupropion, la mayoría no presentaba estos antecedentes. El informe sugiere una posible asociación entre eventos suicidas y el uso de estos fármacos, pero permanece sin aclarar si estos eventos fueron causados por la medicación.

En un análisis retrospectivo de la seguridad de Varenicline y Bupropion realizado de los datos obtenidos de 2 estudios a doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo, se encontró una incidencia superior de sueños anormales e insomnio inicial de Varenicline comparada con Bupropion y placebo mientras que Bupropion presentó mayor insomnio, agitación e inquietud que Varenicline o placebo.

Muy recientemente se ha publicado (152) un estudio en el que se comparaba la eficacia de Bupropion, Varenicline o placebo combinados con terapia cognitiva en cuanto a abstinencia a largo plazo (6 meses) y efectos sobre síndrome de abstinencia y función emocional concluyendo que Varenicline y Bupropion podrían tener un efecto beneficioso sobre la función emocional. En este trabajo se excluyó población psiquiátrica, y aunque el objetivo en sí mismo no era determinar el riesgo de efectos secundarios neuropsiquiátricos de los fármacos, éstos fueron analizados dentro de los efectos adversos generales. Las conclusiones de este estudio en cuanto a tasa de abstinencia son similares a las ya descritas en los grandes ensayos de comercialización, siendo Varenicline superior a placebo tanto a corto (3 meses) como a largo plazo (6 meses). Para Bupropion esto se demostró a los 3 meses pero no a los 6. Varenicline fue superior a Bupropion, aunque no fue estadísticamente significativo. Llamativamente, se encontró que ambos fármacos mejoraban claramente el síndrome de abstinencia y que no hubo diferencias significativas entre Varenicline, Bupropion o placebo en cuanto a la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos (ansiedad, irritabilidad, depresión, labilidad emocional, trastorno de atención, trastornos del sueño); encontrándose incluso niveles más elevados de estos síntomas en el grupo placebo. Aun así, es de destacar que en los 294 pacientes evaluados sólo se constatan 7 efectos

adversos graves (se catalogaron así porque requirieron ingreso), siendo uno de ellos una hospitalización por causa psiquiátrica que sucedió en un paciente tratado con Varenicline con antecedentes de patología psiquiátrica previa que no se identificó en el momento de su inclusión en el estudio.

En las últimas revisiones Cochrane realizadas sobre el fármaco (191, 192) no se encuentra un exceso de efectos adversos neuropsiquiátricos. En concreto Cahill (191) encuentra un RR de 0,88 (95% IC 0,31 a 2,5) con el uso de Bupropion, sin detectar tampoco diferencias entre Varenicline y placebo (RR 1,06; IC 95% 0,72 a 1,55). En cuanto a poblaciones de pacientes psiquiátricos, la otra revisión Cochrane (192) centra el tema en pacientes esquizofrénicos y concluye que Bupropion mejora las tasas de abstinencia sin aumento de efectos adversos Neuropsiquiátricos, aunque para Varenicline no puede descartarse por completo la posibilidad de efectos adversos de este tipo.

*Por último, y a modo de resumen en cuanto a Bupropion, aunque en un principio se pensó la utilidad del fármaco en pacientes con depresión por su efecto antidepresivo e incluso con mejoría en subgrupo de pacientes con esquizofrenia, también aparecieron casos publicados sobre la posibilidad de suicidios o exacerbación de patología mental en pacientes que tomaban dicho medicamento. Dentro de los diferentes estudios y revisiones sobre el tema, incluyendo los realizados por la FDA, parece que dicha relación no queda claramente establecida, e incluso presenta mejores resultados que Varenicline cuando se realizan estudios comparativos. Aun así, se mantiene la precaución respecto a su uso en pacientes psiquiátricos.*

En general y tal como hemos descrito, en el resumen del perfil de seguridad según ficha técnica de los dos fármacos (193, 194) se señalan las posibles reacciones adversas de tipo neuropsiquiátrico.

En el caso de Varenicline serían:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): los sueños anormales y el insomnio;
- poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ): las reacciones de pánico, pensamientos anormales, cambios de humor, depresión, ansiedad y alucinaciones;
- y con una frecuencia de aparición desconocida: las ideas de suicidio, psicosis, agresividad y comportamiento irracional.

En el caso de Bupropion serían:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): el insomnio;
- frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): depresión y ansiedad;
- poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ): confusión; raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ): irritabilidad, hostilidad, alucinaciones, despersonalización y alteración del sueño, incluyendo pesadillas;
- muy raras ( $< 1/10000$ ): ideas delirantes, paranoides y agresión;

- y con una frecuencia de aparición desconocida: las ideas de suicidio y comportamiento suicida.

En conclusión, no está muy claro si los fumadores que toman estos fármacos, tengan o no antecedentes psiquiátricos, presentan realmente un riesgo mayor de presentar estos efectos adversos de tipo neuropsiquiátrico o pudieran ser síntomas derivados del propio síndrome de abstinencia que está asociado a síntomas como humor depresivo, enfado, ansiedad.

A día de hoy no existe, sin embargo, contraindicación para el empleo de estos medicamentos en los pacientes psiquiátricos y las recomendaciones generales son las de realizar un seguimiento especial a todo paciente psiquiátrico que quiera dejar de fumar, independientemente de si se trata con Varenicline o Bupropion (195). Aun así, la FDA advierte a los consumidores que informen de su condición psiquiátrica antes del uso de dichos medicamentos y que comuniquen cualquier cambio en el humor o el comportamiento tras su uso.

Por lo tanto, y según lo expuesto anteriormente, la gran relación existente entre trastornos mentales y tabaco, así como la posibilidad de aparición de algunos de los síntomas comunes a enfermedades mentales en el transcurso del síndrome de abstinencia independientemente de si se trata o no, además de las alertas generadas con fármacos de primera línea en el abordaje del tabaco como Varenicline y Bupropion, justifican la necesidad de determinar cuáles son los niveles basales de ansiedad y depresión de los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación y monitorizar su evolución en relación al tratamiento administrado con objeto de ver los posibles empeoramientos y detectar subpoblaciones de mayor riesgo que precisen un seguimiento más estrecho.



***HIPÓTESIS Y OBJETIVO  
DEL ESTUDIO***





## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### 2.1. HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro trabajo es que los pacientes incluidos en nuestro programa de deshabituación tabáquica no presentan empeoramiento de sus niveles basales de ansiedad o depresión independientemente del fármaco empleado para el abandono del tabaco, incluso en el subgrupo con historia previa de enfermedad mental.

### 2.2. OBJETIVOS

➤ **Principal:**

- Valorar la influencia de un programa de abandono del tabaco llevado a cabo en una unidad secundaria hospitalaria de deshabituación tabáquica en el estado emocional de los pacientes mediante la medición de los niveles basales de ansiedad/depresión a lo largo del mismo y las posibles diferencias en función de la presencia de antecedentes psiquiátricos.

➤ **Secundarios:**

- Analizar los resultados del programa (tasas de abstinencia) tanto de la población global como en el subgrupo de pacientes psiquiátricos.
- Determinar la prevalencia de pacientes psiquiátricos con diagnóstico establecido previamente en nuestra unidad y análisis descriptivo de sus características.
- Determinar la incidencia de efectos neuropsiquiátricos graves como ideación o intento de suicidio o debut/empeoramiento de enfermedad psiquiátrica.
- Determinar la incidencia de efectos neuropsiquiátricos menos graves y efectos secundarios achacables al tratamiento.



# ***MATERIAL Y MÉTODO***



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO**

Fumadores del área hospitalaria Virgen Macarena atendidos en la Unidad de Deshabitación Tabáquica del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla para dejar de fumar y que cumplan los criterios que se indican a continuación.

#### **3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Fumadores activos de cualquier sexo con historia tabáquica total acumulada >10 paquetes/año.
- Mayores de 18 años.
- Aceptación a participar en un programa de deshabitación tabáquica de nuestras características mediante firma de consentimiento informado (Anexo 1).

#### **3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- La condición de exfumador o no fumador.
- Embarazo, lactancia o intento de concepción.
- Imposibilidad para comprender las preguntas realizadas en el cuestionario de ansiedad y depresión por deficiencia psíquica.
- No aceptación para participar en el estudio.
- Pacientes tratados con TSN (parches de nicotina).

La presencia de patología psiquiátrica previa con o sin tratamiento en la actualidad no se consideró como criterio de exclusión.

#### **3.4. TAMAÑO MUESTRAL**

Para el cálculo del tamaño muestral se realizó un análisis preliminar de los cambios en los niveles de ansiedad/depresión en un grupo de pacientes de la consulta de deshabitación tabáquica. Se utilizó la puntuación media de ansiedad (extrapolable a depresión) basal y al primer mes. Calculando su diferencia ( $2,5 \pm 2$ ) con el programa nQuery Advisor se observó que se necesitaban 678 pacientes para obtener una potencia del 95% y un nivel de significación  $\alpha$  de 0,05. Teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas esperables en el seguimiento en base a la práctica habitual en una Unidad de Deshabitación Tabáquica

como la nuestra del 25% y 20% al primer y tercer mes respectivamente; la población total a incluir fue de 1.140 pacientes.

### **3.5. ASPÉCTOS ÉTICOS**

El presente estudio sigue las normas nacionales e internacionales en relación a los aspectos éticos para la investigación médica en seres humanos (Declaración de Helsinki y Tokio). Conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD) se garantiza la confidencialidad de las personas y sus datos utilizados para esta investigación. Este estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (Anexo 2).

### **3.6. GRUPO DE ESTUDIO**

Estudio de cohortes observacional, longitudinal y prospectivo, con inclusión consecutiva de pacientes que acudan a la Unidad de Deshabituación Tabáquica del Hospital Universitario Virgen Macarena para dejar de fumar y que cumplan los criterios de inclusión anteriormente descritos. Este estudio sigue las directrices para la comunicación de estudios observacionales de la Declaración STROBE.

Todos los pacientes que accedieron a participar se incluyeron en un programa de tratamiento específico para deshabituación tabáquica.

Los pacientes fueron asignados a dos grupos dependiendo del tratamiento farmacológico empleado: Bupropion vs Varenicline, decidido por el médico en función de las características de cada paciente (comorbilidad, medicación concomitante, precio del tratamiento y preferencias pactadas con el propio paciente), teniendo en cuenta contraindicaciones de los fármacos y posibles interacciones medicamentosas.

### **3.7. DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **➤ PROGRAMA DE TRATAMIENTO PARA EL ABANDONO DEL TABACO:**

El programa para el abandono del tabaco que se realiza en nuestra Unidad combina tratamiento farmacológico y tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual. Consta de 5 visitas (basal + 4 revisiones) durante los 3 primeros meses (Figura 3):

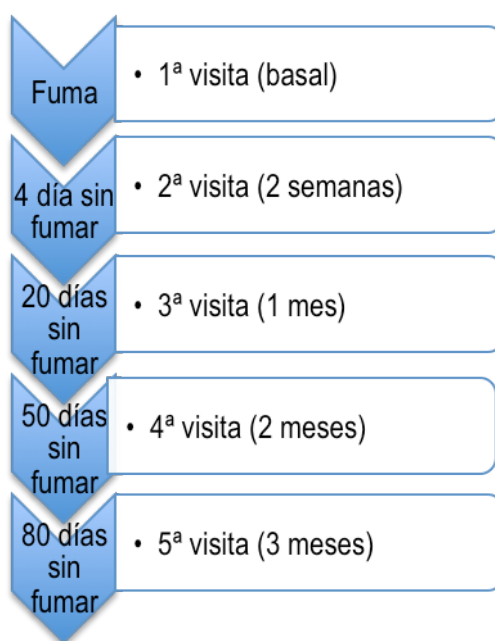
En la primera visita o basal:

- El neumólogo, que en todos los casos fue el mismo, llevó a cabo:
  - Historia clínica general detallada en la que se recogieron los antecedentes personales del paciente (presencia de factores de riesgo cardiovascular, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y SAHS (síndrome de apneas-hipoapneas del sueño) entre otros) y tratamientos.
  - Antecedentes de tipo psiquiátricos: historia previa de patología psiquiátrica según DSM-V (196), tratamientos psiquiátricos en el momento de la visita, ingresos previos o intentos autolíticos.
  - Historia tabáquica de forma detallada, determinándose tanto el consumo acumulado como los intentos previos de abandono, empleo de tratamiento farmacológico para el síndrome de abstinencia con anterioridad y las causas de recaída.
  - Se decidió tratamiento farmacológico en función de las características de cada paciente: Bupropion o Varenicline. El tratamiento tuvo una duración de 2 meses en ambos casos. Se propuso un día para dejar de fumar (el día 10 tras el inicio del tratamiento) y se recomendó un consumo decreciente de los cigarrillos hasta llegar a ese día en el que el consumo fue nulo. A partir de este punto y sólo durante los primeros días, se permitió la toma de chicles de nicotina de rescate en pauta descendente. Estas instrucciones fueron proporcionadas por escrito a los pacientes.
  - La pauta de tratamiento para Bupropion fue de 150mg o 300mg al día en función del tipo de paciente y el grado de dependencia, con una duración de 2 meses.
  - La pauta de tratamiento para Varenicline fue:
    - 0,5 mg/día durante 3 días
    - 0,5 mg/12 horas del 4º al 7º día
    - 1 mg/12 horas del 8º día en adelante, hasta completar los 2 meses de tratamiento.
  
- La psicóloga de la Unidad, que también fue la misma en todos los casos, realizó:
  - Una batería de pruebas psicológicas: escala hospitalaria de ansiedad y depresión o HADS (Hospitalary Anxiety and Depression Scale) (197), test de dependencia física (Fagerström) (198), test de motivación (Richmond) (199), test de Glover-Nilsson (200) para valoración de dependencia psicológica, social y gestual y cuestionario para la valoración del síndrome de abstinencia. En general estos cuestionarios fueron autocumplimentados por el paciente (Anexos 3-7).
  - Medición de CO exhalado por cooximetría.

- Terapia cognitivo-conductual mediante entrevista psicológica realizando una valoración de hábitos conductuales y facilitándose técnicas y facultades necesarias para afrontar y superar situaciones de riesgo.
- Entrega de documentación de apoyo: consejos para mantener la abstinencia tabáquica, cuestionario de motivación para fumar, guía práctica para dejar de fumar, consejos básicos que le harán más fácil dejar de fumar, consejos para una correcta alimentación e hidratación, uso correcto de chicles de nicotina.

En la segunda, tercera, cuarta y quinta visita:

- La psicóloga evaluó el síndrome de abstinencia mediante cuestionario específico y los posibles problemas relacionados con la medicación. Se realizó control de abstinencia mediante cooximetría y se continuó con el tratamiento psicológico de tipo Cognitivo-Conductual, valorando las dificultades planteadas durante el abandono del tabaco y facilitando estrategias afrontadoras.

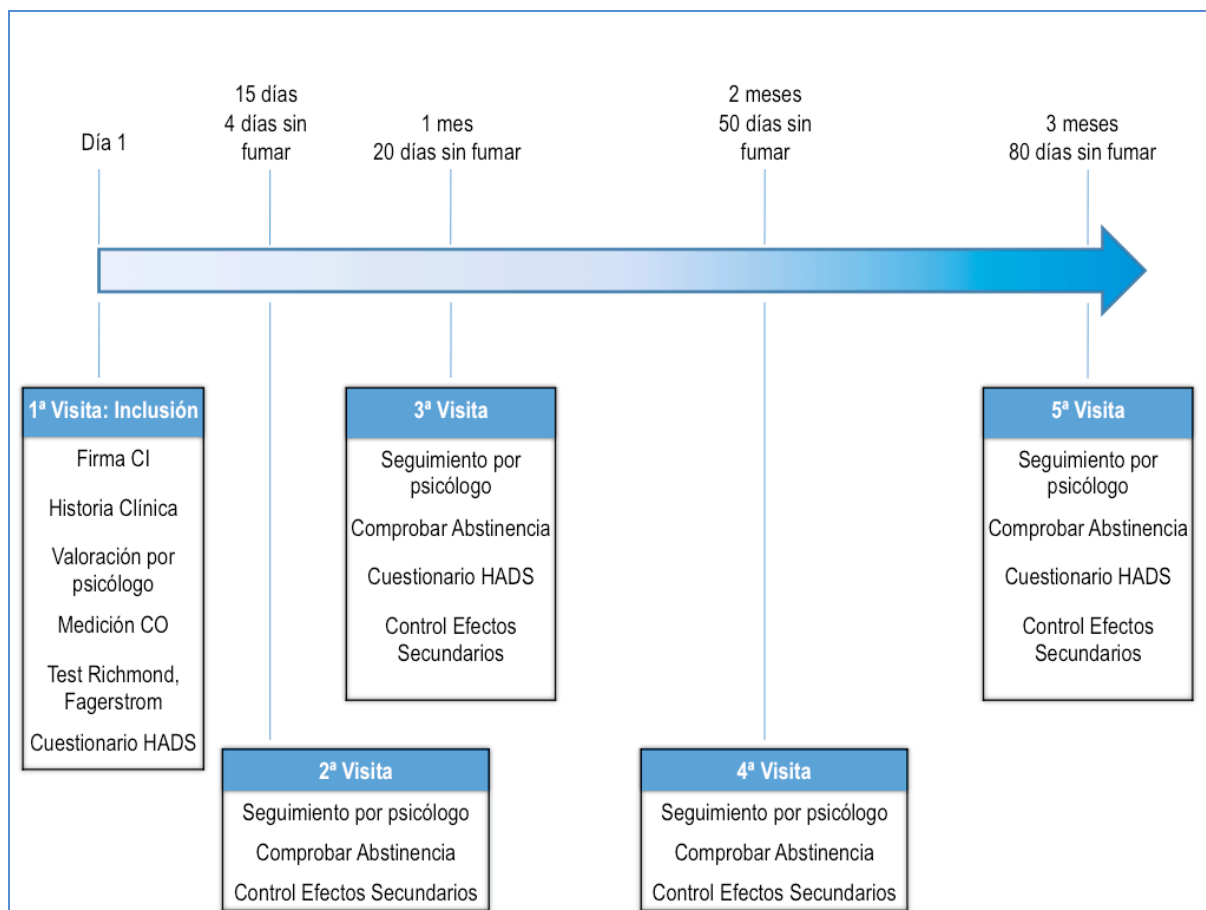


**Figura 3. Esquema de visitas durante los 3 primeros meses del programa para el abandono del tabaco y situación en cuanto a días sin fumar.**



➤ **RECOGIDA DE DATOS:**

La recogida de datos para el presente estudio se llevó a cabo en la 1ª, 3ª y 5ª visita del programa descrito (basal, 1<sup>er</sup> mes y 3<sup>er</sup> mes respectivamente). En la Figura 4 se muestra de forma esquemática el protocolo realizado en cada una de las visitas.



**Figura 4. Cronograma del protocolo de estudio.**

Todos los datos fueron recogidos en una hoja de recogida de datos, identificando a los pacientes de forma numérica con objeto de evitar añadir datos personales, salvaguardando así la confidencialidad de los mismos.

En la Tabla 3 se detallan los procedimientos llevados a cabo en las tres visitas del programa en las que se recogieron los datos.

Tabla 3. Procedimientos a realizar en cada una de las tres visitas de recogida de datos

1ª VISITA	3ª VISITA	5ª VISITA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificación criterios inclusión</li> <li>• Firma Consentimiento Informado (Anexo 1)</li> <li>• Decisión tratamiento farmacológico</li> <li>• Valoración por psicólogo</li> <li>• Historia clínica: edad, sexo, historia tabáquica, comorbilidades incluyendo antecedentes de patología psiquiátrica</li> <li>• Test Richmond: motivación</li> <li>• Test Fagerstrom: dependencia</li> <li>• Test Glover-Nilsson</li> <li>• Escala de ansiedad/depresión (HADS)</li> <li>• Medición CO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprobación abstinencia: medición CO y entrevista personal</li> <li>• Medición síntomas abstinencia</li> <li>• Escala de ansiedad/depresión (HADS)</li> <li>• Control efectos adversos del tratamiento farmacológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprobación abstinencia: medición CO y entrevista personal</li> <li>• Medición síntomas abstinencia</li> <li>• Escala de ansiedad/depresión (HADS)</li> <li>• Control efectos adversos del tratamiento farmacológico</li> </ul>

➤ **SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:**

Se contactó telefónicamente con aquellos pacientes incluidos en el estudio que no completaron las visitas referidas con objeto de comprobar la tasa de abstinencia a corto plazo (3 meses) y detectar posibles efectos adversos de tipo neuropsiquiátrico. A los que referían haber dejado de fumar se les realizó medición de CO para corroborar la abstinencia. Todos los casos en los que no se pudo constatar la abstinencia (imposibilidad de contactar y medir CO) fueron considerados como recaídas.

### 3.8. VARIABLES ANALIZADAS

#### ➤ VARIABLES:

##### Variable principal:

- Cambios en las puntuaciones obtenidas para síntomas de ansiedad y depresión al mes y a los 3 meses según el cuestionario HADS (Hospitalary Anxiety and Depression Scale) (Anexo 3).

##### Variables secundarias:

- Cambios en las puntuaciones obtenidas en cuestionario específico para la valoración del síndrome de abstinencia (Anexo 7).
- Tasa de abstinencia.
- Efectos adversos relacionados con la medicación para el abandono del tabaco.

**Otras variables:** sexo, edad, historia tabáquica, edad de inicio del hábito tabáquico, tipo de tratamiento empleado para el abandono del tabaco, presencia de patología psiquiátrica diagnosticada, empleo de tratamiento farmacológico de tipo psiquiátrico, factores de riesgo cardiovascular, presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, niveles de motivación para el abandono del tabaco y dependencia al tabaco, valoración de la dependencia al tabaco de tipo social, psicológica y gestual.

#### ➤ MÉTODOS DE MEDICIÓN:

##### Variable principal:

- Niveles de ansiedad/depresión: Variable cuantitativa medida tanto como puntuación absoluta como en porcentaje del intervalo. Se realizó mediante el empleo de los cuestionarios de ansiedad/depresión (HADS) en versión castellana de Zimong y Snaith realizada por Tejero (197) que ha demostrado ser una herramienta sencilla y útil como primera medida de screening en pacientes con ansiedad o depresión (201-203) y otras comorbilidades.

Esta escala fue desarrollada como un cuestionario para identificar casos de ansiedad y depresión en pacientes de una consulta externa de medicina general. Se intentó la elección de preguntas que minimizaran los síntomas somáticos que en ocasiones presentan los pacientes. Debido a la facilidad de utilización por parte de los pacientes se ha aplicado a diferentes poblaciones clínicas. Las propiedades psicométricas de la escala son muy buenas de acuerdo con un estudio de revisión reciente, sobre todo cuando se evalúa por subescalas, con buena homogeneidad en los resultados, reproducibilidad, consistencia interna, validez externa, así

como una buena sensibilidad y especificidad. El coeficiente de confiabilidad del HADS es de 0,85, cada subescala muestra un alfa de 0,74 (ansiedad) y 0,76 (depresión), esto garantiza la fiabilidad al utilizar las subescalas de forma independiente. Además ha demostrado ser sensible al cambio después de realizarse una intervención psicológica, lo que la hace especialmente útil en nuestro caso.

Dicho cuestionario consta de 14 ítems de los cuales ninguno hace referencia a síntomas somáticos. Los ítems se agrupan en dos subescalas de 7 ítems cada una:

- Subescala de ansiedad (test impares). Los ítems de ansiedad están seleccionadas a partir de la escala de ansiedad de Hamilton y se centran en manifestaciones psíquicas como nerviosismo, tensión, aprensión, preocupación, inquietud, nervios en el estómago, angustia).
- Subescala de depresión (test pares). Los ítems de depresión se centran en el área de la anhedonia (pérdida del placer) y se refieren a síntomas relacionados con el disfrute, risa, alegría, torpeza, interés por el aspecto personal, ilusión.

La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa mediante una escala de Likert de 4 puntos que unas veces hace referencia a la intensidad del propio síntoma y otras a la frecuencia de presentación. La escala oscila entre 0 (nunca, ninguna intensidad) y 3 (casi todo el día, muy intenso). El marco temporal debe referirse a la semana previa. El rango de puntuación es de 0 a 21 para cada subescala, proponiéndose los mismos puntos de corte para las dos:

- Puntuaciones mayores o igual a 11 se consideran problema clínico.
- Puntuaciones entre 0 y 7 como normal.
- Puntuaciones entre 8 y 10 se consideran casos dudosos.

El corte sobre 8 en cada subescala representa una media con sensibilidad y especificidad (aproximadamente 0,8) para diagnosticar depresión y ansiedad (204) de acuerdo con la DSM-V.

#### **Variables secundarias:**

- Valoración del síndrome de abstinencia mediante cuestionario específico que consta de doce preguntas en relación a los síntomas más frecuentes que se puntúan en una escala de Likert del 0 al 3 (0: nada, 1: leve, 2: moderado, 3: intenso). Tras la suma de todos los puntos obtenidos se divide entre 12, obteniéndose una puntuación máxima de 3 (0: no síndrome de abstinencia, 1: síndrome de abstinencia leve; 2: moderado; 3: intenso) (Anexo 7).

- Tasa de abstinencia: Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró a los pacientes exfumadores tras objetivarse el cese del consumo de tabaco durante 3 meses (tasa de abstinencia a corto plazo).

Para ello se determinaron los niveles de Monóxido de Carbono (CO) en aire espirado, que es un método rápido, no invasivo y preciso para determinar la exposición reciente al humo del tabaco.

Aunque la determinación de los niveles de CO a través de la medición de la Carboxi-hemoglobina en sangre periférica es el “estándar de oro”, la medición de los niveles de CO en el aire espirado mediante cooxímetro se correlaciona muy bien con los niveles de Carboxi-hemoglobina en sangre.

En este estudio se empleó un cooxímetro tipo Micro-smokerlyzer (Modelo Micro Co, marca Micro Medical Limited, Kent, Reino Unido). Se trata de un sistema portátil cuyo rango de detección es de 0 a 50 partes por millón (p.p.m.) con una sensibilidad de 0,1 p.p.m. y un tiempo de respuesta de 30 segundos. El aparato se calibra de forma manual cada tres meses, con una botella de calibración certificada suministrada por la casa comercial. Para realizar esta medición se lleva a cabo una inspiración profunda manteniendo apnea durante 15 segundos y espirando lenta y prolongadamente el aire sobre el cooxímetro a través de boquillas desechables hasta llegar a volumen residual.

Los valores obtenidos catalogarán a los pacientes como:

- No fumador, siempre que encontremos niveles por debajo de 6 p.p.m.
- Fumador, cuando aparezcan valores de 10 o más p.p.m.
- Fumador esporádico, con niveles de 6 a 10 p.p.m.

Según esto, se consideró como no fumador aquellos que obtuvieron <6 p.p.m. tras realizar la cooximetría, mientras que los que obtuvieron un valor de 6 o más p.p.m. se consideraron fumadores.

Se contactó telefónicamente con aquellos pacientes que no acudieron a las visitas de seguimiento y se les exigió medición de CO para constatar abstinencia, asumiendo como fracaso a aquellos con los que no se consiguió contactar y medir CO.

Por tanto:

1: No fuma: entrevista + cooximetría (< 6 p.p.m.) o llamada telefónica corroborando abstinencia si el paciente no acude a la visita.

2: Fuma: no cumple criterios anteriores y/o no ha sido posible el control telefónico.

- Efectos adversos relacionados con la medicación para el abandono del tabaco:
  - De forma sistemática se recogieron los efectos adversos más frecuentes de los fármacos empleados (náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, cefaleas, insomnio, pesadillas, pseudogripe) y otros no tan frecuentes (ansiedad, depresión, ideas suicidas, intento de suicidio, debut/empeoramiento de enfermedad psiquiátrica). También se registró cualquier efecto secundario o síntoma que pudiera aparecer y no se encontrara entre los citados. Al igual que para el control de la abstinencia, se interrogó telefónicamente a los pacientes que no acudieron a la consulta sobre la presencia de efectos adversos. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).  
Sí: presencia del síntoma.  
No: no se cumple el criterio anterior.
  - Momento de aparición: Variable cualitativa dividida en las siguientes categorías: Primeros días, primera semana, segunda semana, tercera semana, 1<sup>er</sup> mes, 2<sup>o</sup> mes, 3<sup>er</sup> mes.
  - Intensidad: Variable cuantitativa. La intensidad de los síntomas se evaluó mediante escala de Likert de 0 a 3 (0=nada, 1=leve, 2= moderado, 3=intenso).

#### **Otras variables:**

- Sexo: Variable cualitativa dicotómica:
  - 1: Hombre
  - 2: Mujer
- Edad: Variable cuantitativa continua expresada en años completos desde el nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio.
- Historia tabáquica o consumo acumulado: Variable cuantitativa. Se calculó mediante la fórmula:  $(n^{\circ} \text{ cigarrillos fumados al día} \times n^{\circ} \text{ años fumando})/20$ , reflejada como paquetes/año. Se interpreta como el número de años que el paciente lleva fumando 1 paquete al día. Se calcula de forma

exhaustiva teniendo en cuenta periodos de abstinencia previos y diferentes consumos a lo largo de los años (en relación a momento de mayor y menor hábito) y realizando la suma total. Se trata por tanto de un reflejo bastante real del consumo acumulado del paciente.

- Edad de inicio del hábito tabáquico: Variable cuantitativa continua expresada en años. Edad con la que el paciente inició el consumo de tabaco.
- Tipo de tratamiento para el síndrome de abstinencia: Variable cualitativa categórica:  
1: Bupropion  
2: Varenicline
- Presencia de patología psiquiátrica diagnosticada: Variable cualitativa dicotómica (Sí/No) para cada categoría. De acuerdo con criterios de la clasificación estadística internacional de las enfermedades mentales de la DSM-V. Se establecieron 4 categorías: sano, presencia de trastorno de ansiedad, presencia de depresión y otros (incluyendo otras posibilidades como esquizofrenia, trastorno bipolar, fobias...)
- Tratamiento farmacológico psiquiátrico en el momento de su inclusión en el programa: Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).  
Sí: toma de uno o más fármacos psiquiátricos.  
No: no cumple el criterio anterior.
- Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia o cardiopatía isquémica): Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).  
Sí: historia previa de estas patologías con o sin tratamiento.  
No: no cumple los criterios anteriores.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).  
Sí: paciente con prueba espirométrica compatible (FEV1 menor del 80% del valor del teórico y FEV1/FVC <70).  
No: no cumple los criterios anteriores.
- Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS): Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).  
Sí: paciente diagnosticado de SAHS de cualquier gravedad por medio de estudio de sueño (poligrafía o polisomnografía) con o sin tratamiento.  
No: no cumple los criterios anteriores.

- Niveles de motivación y dependencia: Variable cuantitativa expresada como valor absoluto y como porcentaje. Se midieron mediante los test de Richmond y Fagérstrom respectivamente mediante cuestionario autoadministrado previo al inicio de la consulta. Se consideró un nivel de dependencia/motivación leve la obtención de una puntuación menor/igual a 4; moderada entre 5 y 6 y grave para puntuaciones superiores a 7 (Anexos 4 y 5 respectivamente).
- Valoración de dependencia social, psicológica y gestual: Variable cuantitativa. Se utilizó el test de Glover-Nilsson (Anexo 6). Las preguntas 1, 6, 7 y 8 miden dependencia psicológica, las preguntas 17 y 18 miden dependencia social y las preguntas 2 a 5 y 9 a 16 miden dependencia gestual.

### 3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos en Excel que fue analizada con el programa de análisis estadístico SPSS versión 22.0 (2014). Previamente al análisis se comprobó si las variables seguían una distribución normal. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y fueron comparadas usando el test de Chi cuadrado, o el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas, expresadas como media y desviación estándar, se utilizó el test t de Student, o el test no paramétrico de Mann-Whitney en función de si seguían una distribución normal. El grado de asociación entre las variables de distribución normal se valoró mediante el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que en el caso de las variables no normales se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

La comparación de las puntuaciones de ansiedad y depresión a lo largo del tiempo se realizó mediante un análisis de medidas repetidas. Las comparaciones múltiples se realizaron mediante el test de Bonferroni.

Los resultados descriptivos analizados corresponden a todos los pacientes incluidos desde la visita basal. El análisis de los efectos adversos y de los cambios de humor se limitó a los pacientes que completaron el seguimiento y a aquellos con los que se pudo contactar telefónicamente. Los resultados de la tasa de abstinencia se obtuvieron realizando un análisis por intención de tratar (ITT) en el que los pacientes perdidos durante el seguimiento se consideraron como fumadores.

En todos los casos, se consideró el mínimo nivel de significación  $p < 0.05$ . En todos los casos la estimación puntual se complementó con una estimación por intervalos de confianza al 95%.



### **3.10. AGENCIAS FINANCIADORAS**

El proyecto ha sido aprobado y cuenta con financiación parcial por parte de la fundación Neumosur: Proyecto 07-2009.

### **3.11. CONFLICTOS DE INTERESES**

No se declaran.



# ***RESULTADOS***



## 4. RESULTADOS

### 4.1. PARTICIPANTES

Se incluyeron un total de 1.144 pacientes que fueron atendidos en nuestra Unidad de Deshabitación Tabáquica entre Marzo de 2011 y Octubre de 2012. Por las características del estudio, de trabajo habitual de una unidad de tabaquismo, el porcentaje de pérdidas en el seguimiento de los pacientes fue elevado: un 25,6% al primer mes y un 20,3% adicional al tercer mes (Figura 5), en todos los casos por abandono del programa. Debido a esta circunstancia, la población final de estudio fue de 678 pacientes. Las características generales de dicha población se muestran en la Tabla 4. A pesar de las pérdidas en el seguimiento, la población se mantuvo homogénea (Tabla 5).

En general, los pacientes que completaron el seguimiento eran de mediana edad ( $49,9 \pm 11$ ), con un ligero predominio del sexo masculino (390/678) y un consumo acumulado de tabaco considerable ( $37,4 \pm 22,2$ ), iniciando el hábito en torno a los 15 años de edad.

Casi la mitad (46,6%) presentaban factores de riesgo cardiovascular asociados, considerándose como tales la presencia de HTA, DM, DLP y cardiopatía isquémica, y en torno a un 15% de los mismos presentaban diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de apneas-hipoapneas durante el sueño (SAHS), lo que supone una prevalencia de estas enfermedades bastante superior a la de la población general y podría relacionarse con una mayor motivación para acudir a una consulta específica para dejar de fumar en aquellos pacientes con comorbilidades asociadas al consumo del tabaco. Un 12,6% de los pacientes había sido diagnosticado de una enfermedad psiquiátrica, tratándose en la mayoría de los casos de depresión (63,5%).

En cuanto a los niveles de motivación para dejar de fumar (test de Richmond) y dependencia al tabaco (test de Fagerström), éstos se expresan como puntuación media obtenida en los cuestionarios específicos y como tanto por ciento de pacientes por rangos de puntuación ( $\leq 4$  puntos: baja/leve; 5-6 puntos: moderada y  $\geq 7$  puntos: alta). Según esto, en nuestro grupo de estudio, la mayoría de los pacientes presentaron niveles elevados de motivación (89,1%) y casi la mitad presentaban una dependencia alta al tabaco (46%).

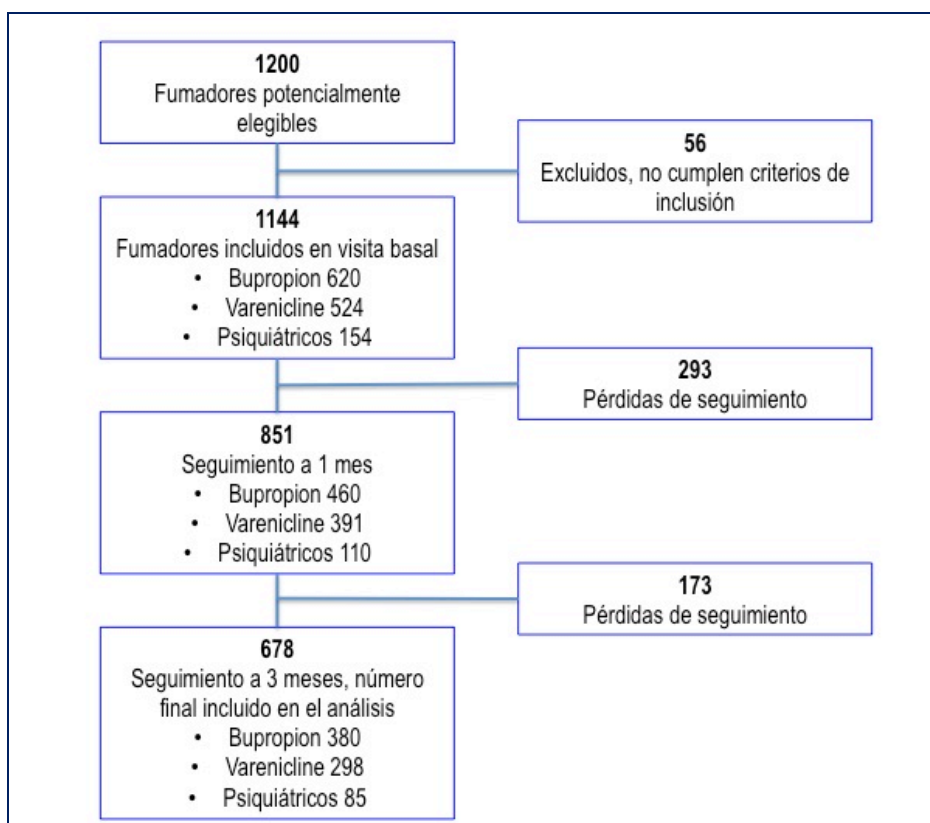


Figura 5. Muestra del estudio.

Tabla 4. Características generales de la población final incluida en el estudio.

Características	Población Final n=678	No psiquiátricos n=593	Psiquiátricos n=85	p
Edad (años)	49,9 ± 11	49,7± 11	51,1± 11,8	0,593
Sexo masculino (%)	57,5	61,7	28,2 **	<b>0,000</b>
Edad de inicio tabaco (años)	15,8 ± 5,2	15,6± 4,2	17,5± 9,3	0,578
Consumo acumulado (paq/año)	37,4 ± 22,2	37,9± 22,5	34,2± 19,6	0,538
Comorbilidades (%)				
EPOC	15,2	15,3	14,1	0,718
FRCV†	46,6	45,7	52,9	0,834
SAHS	15,6	16	12,9	0,640
Psiquiátrica#	12,6	---	---	---
Test Richmond Total+	8 ± 1,2	8,1± 1,2	7,7± 1,3 *	<b>0,033</b>
Baja (%)	5,9	5,6	8,2	
Moderada(%)	5	4,9	5,9	
Alta (%)	89,1	89,5	85,9	
Test Fagerström Total+	6 ± 2,4	6± 2,4	6,2± 2,3 *	<b>0,012</b>
Leve (%)	21,2	22,3	14,1	
Moderada(%)	32,7	32,9	31,8	
Alta (%)	46	44,9	54,1	
Tratamiento (%)				
Bupropion	56	59,7	30 **	<b>0,000</b>
Varenicline	44	40,3	70 **	<b>0,000</b>

Los datos están expresados en media ± desviación estándar y en frecuencia absoluta (%).

\*p<0,05, \*\*p<0,01; comparaciones entre fumadores sin antecedentes psiquiátricos / con antecedentes psiquiátricos.

† Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica)

#Incluye ansiedad, depresión y otros (esquizofrenia, trastorno bipolar, fobias...)

+Test Richmond y Fagerström: puntos totales y por intervalos (≤4 puntos: baja/leve; 5-6 puntos: moderada y ≥ 7 puntos: alta)

**Tabla 5. Comparativa de las características generales de la muestra en función de las pérdidas en el seguimiento del programa.**

Características	POBLACIÓN		
	Inicial n=1144	1 mes n=851	3 meses n=678
Edad (años)	49,8 ± 11,3	49,6 ± 11	49,9 ± 11
Sexo masculino (%)	58,1	57,1	57,5
Edad de inicio tabaco (años)	16,2 ± 6,1	16 ± 5,9	15,8 ± 5,2
Consumo acumulado (paq/año)	37,2 ± 22,3	37,3 ± 22,2	37,4 ± 22,2
Comorbilidades (%)			
EPOC	15,2	14,8	15,2
FRCV†	48,2	45,8 *	46,6 **
SAHS	14,6	14,9	15,6 **
Psiquiátrica#	13,5	12,9	12,6 **
Test Richmond Total+	8 ± 1,2	8 ± 1,3	8 ± 1,2
Baja (%)	5,7	6,1	5,9
Moderada(%)	5,2	4,8	5
Alta (%)	89,1	89,1	89,1
Test Fagerström Total+	6,2 ± 2,3	6,1 ± 2,3	6 ± 2,4
Leve (%)	19	20,4	21,2
Moderada(%)	32,6	33	32,7
Alta (%)	48,4	46,5	46
HADS‡ basal AnsiedadTotal	9,3 ± 4,7	9,1 ± 4,6	9,2 ± 4,6
HADS‡ basal DepresiónTotal	5,6 ± 4,1	5,6 ± 4,1	5,5 ± 4,1
Tratamiento (%)			
Bupropion	54,2	54,1	56
Varenicline	45,8	45,9	44

Los datos están expresados en media ± desviación estándar y en frecuencia absoluta (%).

\*p<0,05 en comparaciones población inicial – 1º mes; \*\*p<0,05 en comparaciones población inicial – 3º mes.

† Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica)

#Incluye ansiedad, depresión y otros (esquizofrenia, trastorno bipolar, fobias...)

+Test Richmond y Fagerström: puntos totales y por intervalos (≤4 puntos: baja/leve; 5-6 puntos: moderada y ≥ 7 puntos: alta)

‡HADS (Hospitalary Anxiety and Depression Scale) por subescalas: puntos totales y por intervalos (0-7 puntos: baja probabilidad; 8-10: dudoso; >10: alta probabilidad).



### **Pacientes Psiquiátricos**

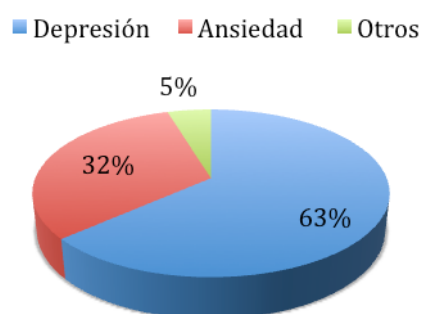
Un 13,4% de los pacientes evaluados inicialmente en la consulta (154/1144) presentaban o habían presentado patología psiquiátrica previa en el momento de su inclusión en el programa para el abandono del tabaco. Sólo 85 completaron finalmente el seguimiento. Las características generales de estos pacientes, así como su comparativa con los pacientes sin patología psiquiátrica, se detallan también en la Tabla 4.

La edad media de los pacientes psiquiátricos fue similar a la del resto de pacientes  $51,1 \pm 11,8$ . Destacó la presencia de un claro predominio de sexo femenino (61 mujeres vs 24 hombres). El consumo acumulado de tabaco fue considerable (34,2 paquetes/año), aunque algo menor que el de la población general sin diferencias estadísticamente significativas. Aunque parece que el inicio de este consumo fue más tardío que en pacientes sin patología mental (psiquiátricos  $17,5 \pm 9,3$  vs no psiquiátricos  $15,6 \pm 4,2$  años,  $p < 0,578$ ) estos resultados tampoco fueron estadísticamente significativos.

El nivel de motivación para dejar de fumar del grupo de pacientes psiquiátricos fue elevado de forma global, aunque inferior al de los fumadores sin antecedentes psiquiátricos (psiquiátricos  $7,7 \pm 1,3$  vs no psiquiátricos  $8,1 \pm 1,2$ ,  $p < 0,033$ ), tendencia que se mantuvo al analizar a los pacientes por rango de puntuación (psiquiátricos 85,9% vs no psiquiátricos 89,5%; en el grupo de motivación alta). El nivel de dependencia fue moderado ( $6,2 \pm 2,3$  puntos), pero cuando se dividió a los pacientes por rangos de puntuación, un porcentaje significativamente mayor de pacientes psiquiátricos presentó un nivel de dependencia alto frente a los no psiquiátricos (psiquiátricos 54,1% vs no psiquiátricos 44,9%,  $p < 0,012$ ).

Entre los diagnósticos psiquiátricos de la muestra analizada, lo más frecuente fue la depresión (54 casos), seguido del trastorno de ansiedad (27). Sólo 4 de los pacientes presentaron otro tipo de diagnóstico (esquizofrenia (1), fobias (2), trastorno bipolar (1)). 24 de estos pacientes habían presentado ingresos en algún momento de su vida en relación a descompensación de su patología psiquiátrica y 7 casos habían cometido intentos autolíticos (Figura 6).

Un 72% estaba tomando algún tipo de fármaco para su enfermedad psiquiátrica en el momento de su inclusión en el programa, (benzodiazepinas (alprazolam y otras), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, IMAOS, antipsicóticos...). En estos casos la medicación concomitante para su patología psiquiátrica fue la que determinó la elección del tratamiento para el síndrome de abstinencia, condicionando que se empleara con más frecuencia Varenicline (70%).



**Figura 6. Diagnósticos psiquiátricos de la muestra**

\*Otros: esquizofrenia, fobias y trastorno bipolar

#### 4.2. CAMBIOS EN ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

A continuación se describen los valores de ansiedad y depresión de nuestro grupo de estudio a lo largo del programa de abandono del tabaco (n=678). Se realizó la medición de estas variables a través del cuestionario HADS en tres momentos: antes de dejar de fumar (basal), al mes y a los tres meses del abandono del tabaco. Los valores se expresaron como puntuación total obtenida en el cuestionario por cada subescala de ansiedad o depresión. En función de esta puntuación se consideraron tres niveles de probabilidad para padecer un trastorno de ansiedad o de depresión: 0-7 puntos: baja probabilidad para padecer el trastornos de ansiedad/depresión; 8-10: dudosa probabilidad; >10: alta probabilidad.

En base a esto, en la población final de fumadores evaluados, la puntuación media basal para ansiedad fue en torno a 9 puntos ( $9,2 \pm 4,6$ ), lo que correspondería a “dudoso” en el screening, aunque hasta un 39% de los pacientes presentaba una puntuación considerada como alta probabilidad para ansiedad (Tabla 6, Figuras 7 y 9). La puntuación media basal para depresión estaba dentro de lo considerado como “baja probabilidad”:  $5,5 \pm 4,1$ . En este caso, la gran mayoría de los pacientes (70,3%) obtuvo puntuaciones consideradas como de baja probabilidad (Tabla 6, Figuras 7 y 9).

Cuando se analizó lo que ocurría con los niveles de ansiedad y depresión tras el abandono del tabaco se pudo observar una caída significativa (en todos los casos  $p < 0,000$ ) de la puntuación total obtenida en el cuestionario HADS en cada una de las subescalas del mismo (ansiedad y depresión) a lo largo de los 3 meses de programa (Tabla 6, Figuras 7 y 9). Esta significación se mantenía al comparar las caídas del inicio al mes, del mes a los 3 meses y del inicio a los 3 meses en todos los casos. En la figura 9 se procede a un desglose de los datos incluyendo el porcentaje de pacientes por rango de puntuación. Se muestra de forma gráfica cómo a lo largo del programa se producía un aumento del número de

pacientes que presentaban puntuaciones consideradas como de baja probabilidad en detrimento de los que presentaban puntuaciones en rango de alta probabilidad. Esta circunstancia sucedió de forma significativa tanto para ansiedad como para depresión (Tabla 7).

### ***Pacientes Psiquiátricos***

De la misma manera, se analizó la evolución de los valores de ansiedad y depresión en el subgrupo de pacientes psiquiátricos que completó el seguimiento (n=85). En este caso, las puntuaciones basales obtenidas en el cuestionario HADS fueron significativamente mayores tanto para ansiedad como depresión que las obtenidas por los pacientes no psiquiátricos, encontrándose en valores de alta probabilidad para el caso de la ansiedad (Ansiedad basal: psiquiátricos  $11,3\pm 4,5$  vs no psiquiátricos  $8,9\pm 4,5$ ,  $p<0,000$ ; Depresión basal: psiquiátricos  $7,4\pm 4,8$  vs no psiquiátricos  $5,3\pm 4$ ,  $p<0,000$ ) (Tabla 8). A pesar de esta circunstancia, las puntuaciones de ansiedad y depresión descendieron de forma significativa (en todos los casos  $p<0,000$ ) a lo largo de los 3 meses de seguimiento en ambos grupos, sin encontrar diferencias en las caídas de dichas puntuaciones al mes ni a los tres meses (Tablas 6, Figuras 8 y 10). En la figura 10 se procede a un desglose de los datos incluyendo el porcentaje de pacientes por rango de puntuación. De la misma manera que en la población general, existe un aumento significativo y progresivo a lo largo del programa del porcentaje de pacientes incluidos en el rango de baja probabilidad tanto para ansiedad como para depresión (Tabla 7).

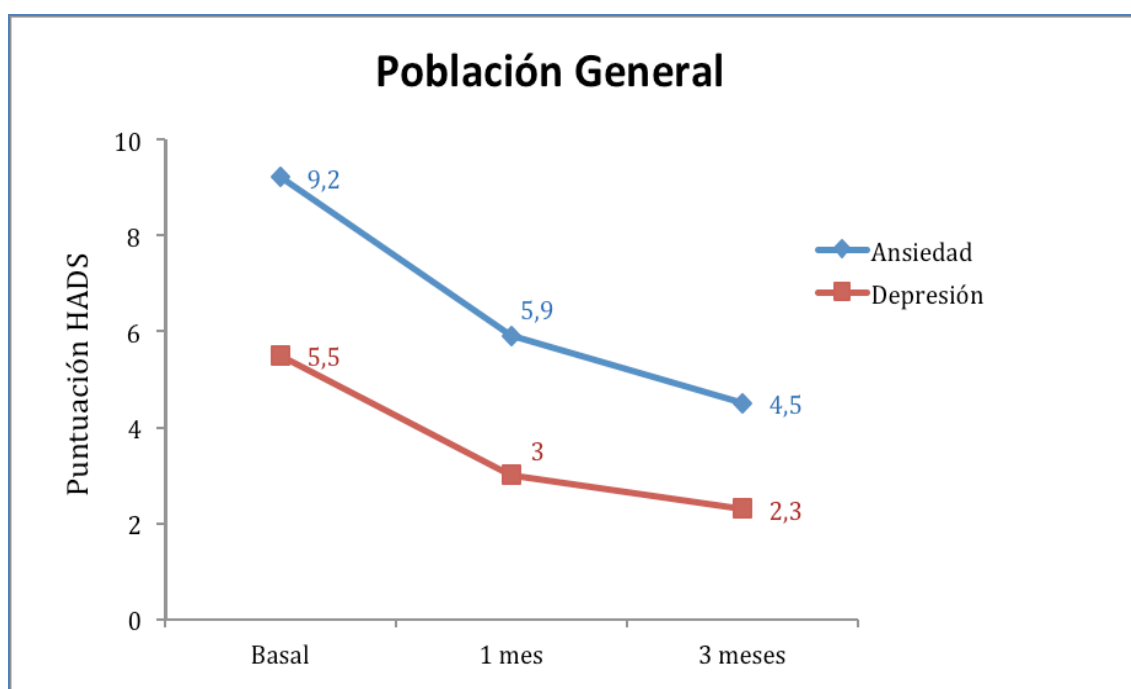
### ***Subgrupo de tratamiento***

Dadas las alertas suscitadas con el empleo de la medicación para dejar de fumar, quisimos monitorizar los niveles de ansiedad y depresión en función del tratamiento. Aunque el estudio no se ha diseñado para realizar una comparativa entre los diferentes fármacos empleados, ambos grupos fueron homogéneos en todas las características evaluadas (Tabla 9). De forma basal, la puntuación obtenida para ansiedad fue mayor que la de depresión en ambos grupos de tratamiento (Ansiedad Bupropion  $8,9\pm 4,6$  vs Depresión Bupropion  $5,4\pm 4$ ; Ansiedad Varenicline  $9,6\pm 4,7$  vs Depresión Varenicline  $5,8\pm 4,3$ ). A pesar de esta circunstancia, ambas puntuaciones disminuyen a lo largo del seguimiento de forma significativa (en todos los casos  $p<0,000$ ) independientemente del tipo de tratamiento (Tabla 6, Figuras 8 y 10). En la figura 10 se procede a un desglose de los datos incluyendo el porcentaje de pacientes por rango de puntuación. Al igual que lo descrito para el resto de grupos estudiados, se registró un aumento significativo y progresivo a lo largo del programa de la proporción de pacientes incluidos en el rango de baja probabilidad, tanto para ansiedad como para depresión, en contra de un descenso en la proporción correspondiente a baja probabilidad para estos trastornos (Tabla 7).

**Tabla 6. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global a lo largo del programa y en función del grupo poblacional estudiado**

	Ansiedad			Depresión		
	Basal	1 mes	3 meses	Basal	1 mes	3 meses
Población total (n=678)	9,2±4,6	5,9±3,6 *	4,5±3,1 ** #	5,5±4,1	3±3 *	2,3±2,1 ** #
No psiquiátr. (n=593)	8,9±4,5	5,7±3,6 *	4,4±3** #	5,3±4	2,8±2,6 *	2,2±2,1 **#
Psiquiátricos (n=85)	11,3±4,5	7,1±3,7 *	5,3±3,5 ** #	7,4±4,8	4,2±3,6 *	3±2,9 ** #
Bupropion (n=380)	8,9±4,6	5,9±3,7*	4,4±3 ** #	5,4±4	2,9±2,5 *	2,2±2** #
Varenicline (n=298)	9,6±4,7	6±3,5 *	4,6±3,2** #	5,8±4,3	3±2,7 *	2,4±2,1** #

Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión ± desviación estándar. \* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes; \*\* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses; # p<0.001 Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses.



**Figura 7. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global según HADS en la población general.** Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión. La caída de los puntos a lo largo del seguimiento fue significativa (p<0,001) en todos los casos.

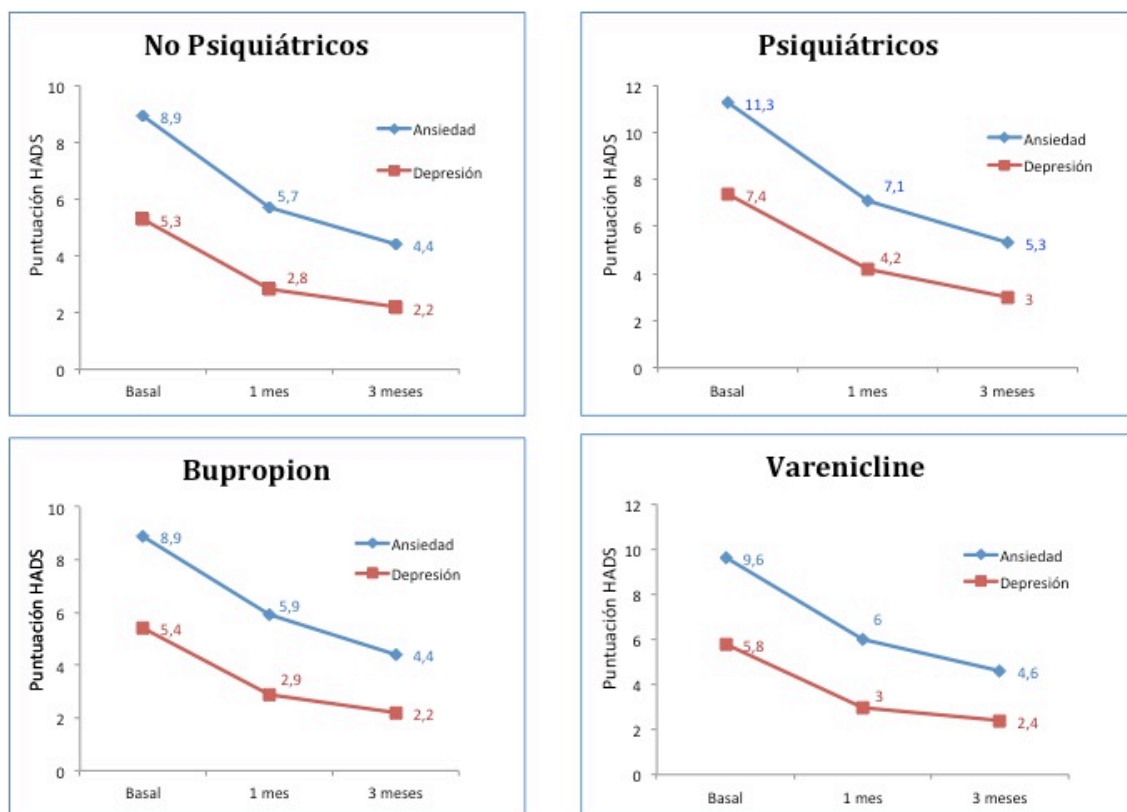


Figura 8. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global según HADS por subgrupos de población. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión. La caída de los puntos a lo largo del seguimiento fue significativa ( $p < 0,001$ ) en todos los casos.

Tabla 7. Significación estadística de la evolución de los niveles de ansiedad y depresión en función del grupo de probabilidad para sufrir un trastorno ansioso o depresivo en población general y subgrupos.

	Ansiedad			Depresión		
	p1	p2	p3	p1	p2	p3
Población total (n=678)	0,007	0,045	0,000	0,003	0,001	0,000
No psiquiátr. (n=593)	0,005	0,001	0,000	0,007	0,040	0,000
Psiquiátricos (n=85)	0,003	0,001	0,000	0,007	0,05	0,000
Bupropion (n=380)	0,005	0,001	0,000	0,003	0,045	0,000
Varenicline (n=298)	0,005	0,001	0,000	0,003	0,045	0,000

p1: Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes.  
 p2: Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses.  
 p3: Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses.  
 Significación estadística para  $p < 0,05$ .

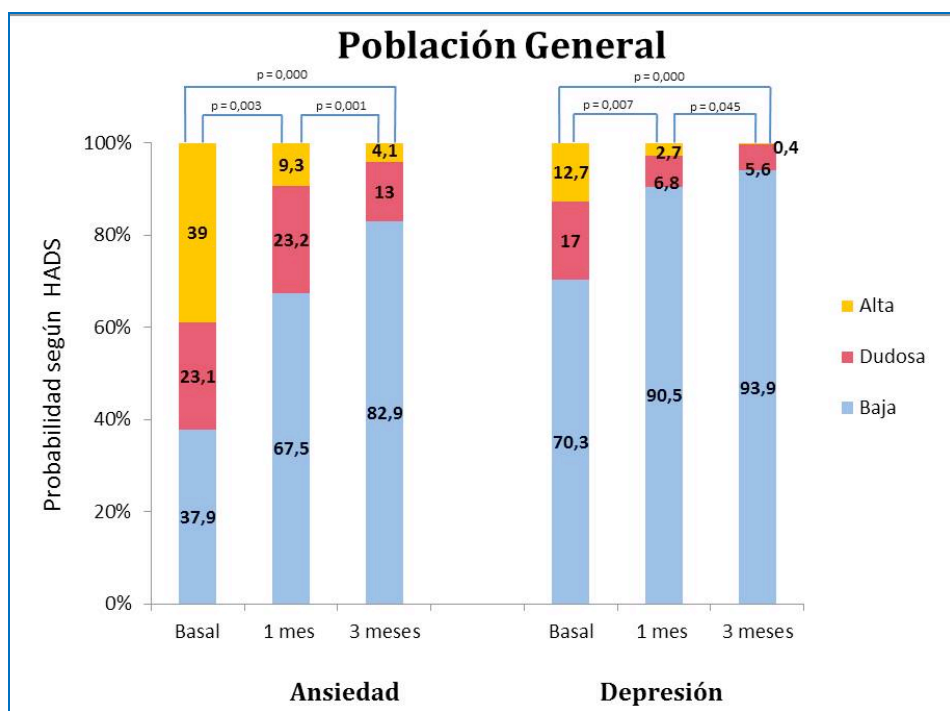


Figura 9. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión en función del grupo de probabilidad para sufrir un trastorno ansioso o depresivo a lo largo del programa en la población general. Los datos se expresan como frecuencia absoluta (%) de pacientes en cada grupo de probabilidad para diagnóstico de síndrome ansioso o depresivo según puntuación obtenida en el cuestionario HADS para la subescala de ansiedad (0-7 puntos: baja probabilidad, 8-10 puntos: dudosa probabilidad, >o igual a 11 puntos: alta probabilidad). Comparaciones significativas en todos los casos para  $p < 0,05$ .

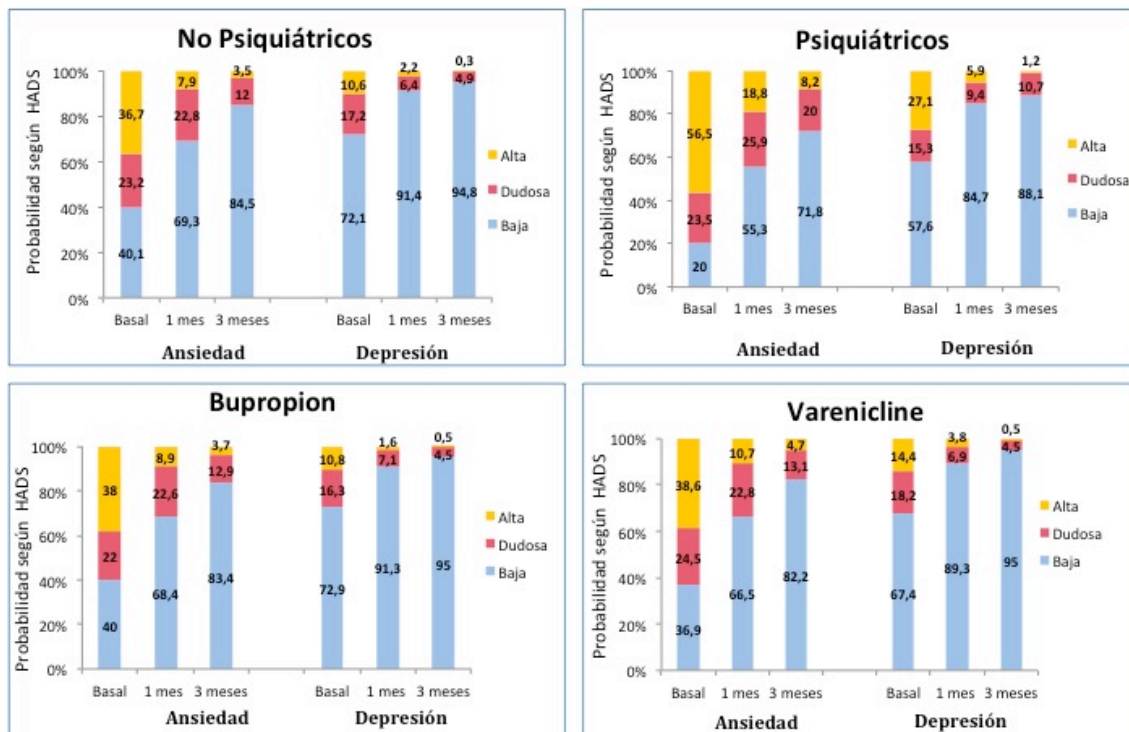


Figura 10. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión en función del grupo de probabilidad para sufrir un trastorno ansioso o depresivo a lo largo del programa por subgrupos de población. Los datos se expresan como frecuencia absoluta (%) de pacientes en cada grupo de probabilidad para diagnóstico de síndrome ansioso o depresivo según puntuación obtenida en el cuestionario HADS para la subescala de ansiedad (0-7 puntos: baja probabilidad, 8-10 puntos: dudosa probabilidad, >o igual a 11 puntos: alta probabilidad). Comparaciones significativas en todos los casos ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 8. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión en pacientes psiquiátricos y su comparativa con pacientes no psiquiátricos.**

	No psiquiátricos (593)	Psiquiátricos (85)	P
<b>Ansiedad</b>			
Basal	8,9±4,5	11,3±4,5	<b>0,000</b>
1 mes	5,7±3,6	7,1±3,7	<b>0,000</b>
3 meses	4,4±3	5,3±3,5	<b>0,011</b>
<b>Depresión</b>			
Basal	5,3±4	7,4±4,8	<b>0,000</b>
1 mes	2,8±2,6	4,2±3,6	<b>0,008</b>
3 meses	2,2±2,1	3±2,9	0,055

Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión ± desviación estándar.

**Tabla 9. Características generales de los fumadores por grupos de tratamiento.**

Características	Bupropion n=380	Varenicline n=298
Edad (años)	49,3±12	50,4±10,4
Sexo masculino (%)	55,8	60,9
Edad de inicio tabaco (años)	16,1±5,7	16,3±6,6
Consumo tabáquico (paq/año)	35,1±22,6	39,6±21,66
Comorbilidades (%)		
EPOC	15,3	15,1
FRCV†	48,7	47,5
SAHS	13,1	16,4
Psiquiátrica#	8,5	19,3
Tratamiento psiquiátrico (%)	4,1	18
Test Richmond	8±1,3	8,1±1,2
Test Fagerström	5,8±2,3	6,7±2,2
HADS basal Ansiedad+	9,1±4,7	9,5±4,7
HADS basal Depresión+	5,6±4	5,7±4,2
Test Glover-Nilsson		
Social	5,7±2,5	6,3±2,8
Psicológica	8,8±3,4	8,3±3,5
Gestual	14,8±4	14,9±3,9

Los datos están expresados en media ± desviación estándar y en frecuencia absoluta (%).

† Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica).

#Incluye ansiedad (67,5%), depresión (29,2%) y otros (3,3%).

+HADS por subescalas de ansiedad y depresión.

### 4.3. ANÁLISIS DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA

A los 15 días de dejar de fumar, los sujetos presentaban un nivel moderado de abstinencia según el cuestionario específico propio para la valoración de la abstinencia que empleamos (Anexo 7). Esta puntuación cayó de forma significativa ( $p < 0,05$  en todos los casos) a lo largo del seguimiento, de forma que a los 3 meses se encontraba en niveles considerados como muy bajos (Tabla 10 y Figura 11).

#### **Pacientes Psiquiátricos**

El grupo de pacientes psiquiátricos se comportó de forma similar, con un nivel de abstinencia moderado al inicio del programa que fue descendiendo significativamente ( $p < 0,05$  en todos los casos) a lo largo del seguimiento (Tabla 10 y Figura 12). Cuando se comparó la puntuación obtenida en el cuestionario de abstinencia con la de los pacientes no psiquiátricos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (basal:  $p = 0,511$ ; 1 mes:  $p = 0,6$ , 3 meses:  $p = 0,59$ ).

#### **Subgrupo de tratamiento**

En cuanto al fármaco empleado, el síndrome de abstinencia mejoró también de forma progresiva y significativa a lo largo del programa tanto con Bupropion como con Varenicline. (Tabla 10 y Figura 12).

**Tabla 10. Evolución del síndrome de abstinencia a lo largo del programa y en función del grupo poblacional estudiado.**

	Síndrome de abstinencia		
	15 días	1 mes	3 meses
Población total (n=678)	1,9 ± 1,1	0,9 ± 1,5 *	0,1 ± 0,6 ** #
No psiquiátricos (n=593)	1,9 ± 1,1	0,9 ± 1,5 *	0,2 ± 0,6 ** #
Psiquiátricos (n=85)	2,1 ± 0,9	0,8 ± 1,6 *	0,1 ± 0,5 ** #
Bupropion (n=380)	1,8 ± 1,1	0,9 ± 1,6 *	0,2 ± 0,7 ** #
Varenicline (n=298)	2 ± 1	0,9 ± 1,6 *	0,1 ± 0,6 ** #

Los datos se expresan como puntos totales obtenidos en el cuestionario de valoración del síndrome de abstinencia (Anexo 7).

\*  $p < 0,05$ . Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes

\*\*  $p < 0,05$ . Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses

#  $p < 0,05$ . Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses



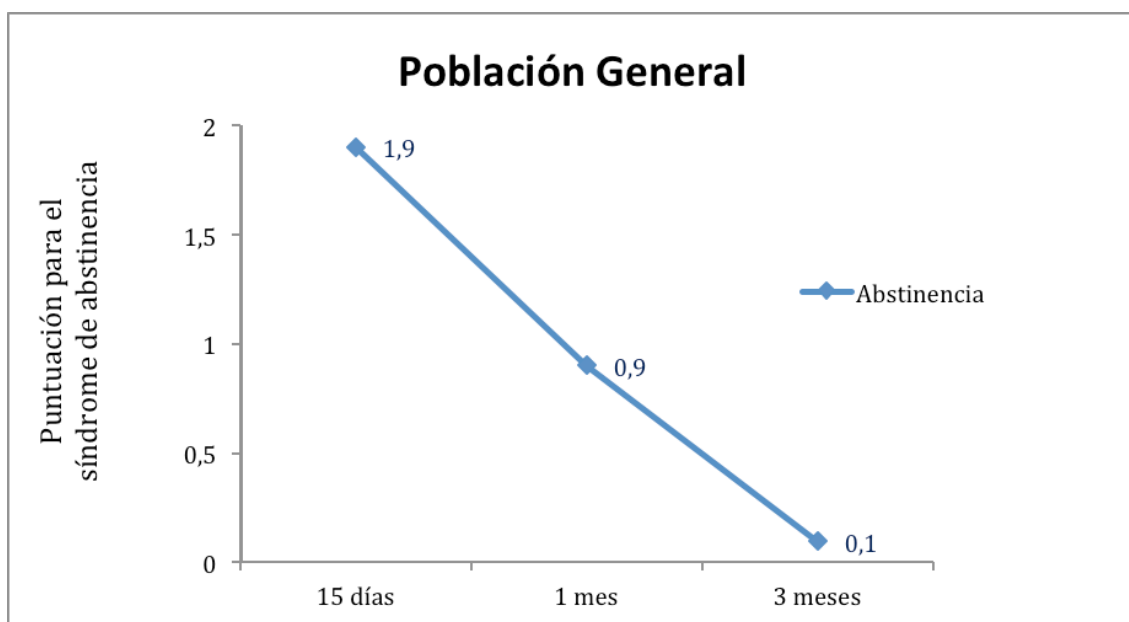


Figura 11. Análisis de la evolución del síndrome de abstinencia en la población general según puntuación en cuestionario específico a lo largo del programa de abandono del tabaco. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario. La caída fue significativa a lo largo del programa ( $p < 0,05$ ).

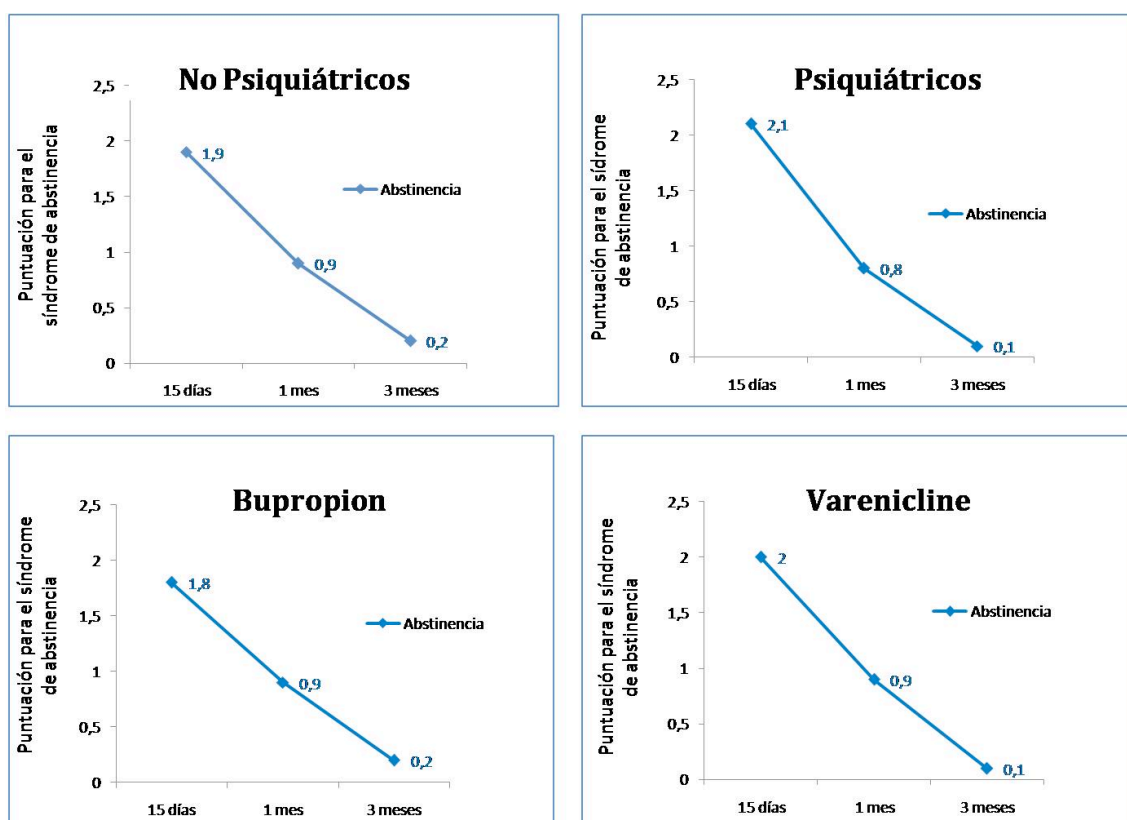


Figura 12. Análisis de la evolución del síndrome de abstinencia por subgrupos de población según puntuación en cuestionario específico a lo largo del programa de abandono del tabaco. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario. La caída fue significativa a lo largo del programa en todos los casos ( $p < 0,05$ ).

#### 4. 4. RESULTADOS DEL PROGRAMA

Para el cálculo de la tasa de abstinencia se estudiaron a todos los fumadores que acudieron a la consulta (n=1144), considerándose como recaída las pérdidas de seguimiento con las que no se pudo contactar telefónicamente (92 pacientes). La tasa de abstinencia a 3 meses de nuestro programa de deshabituación tabáquica fue del 58,5%. En los pacientes psiquiátricos, la tasa de abstinencia fue discretamente menor que la de la población no psiquiátrica, aunque esta diferencia no fue significativa (53,2% vs 58%,  $p = 0,242$ ). Por fármacos, el 60,8% de los pacientes tratados con Bupropion dejó de fumar. En cuanto a Varenicline, el éxito del programa de abandono del tabaco fue de un 55%.

Se analizó la posible influencia de los niveles basales de ansiedad y depresión en los resultados del programa, no encontrando diferencias en ninguno de los casos entre los pacientes que dejaron de fumar y los que no (Tablas 11 y 12).

**Tabla 11. Tasa de abstinencia a 3 meses y valores basales de ansiedad y depresión en función del estado de fumador.**

	Fuma	CO#	Ansiedad	Depresión	No fuma	CO#	Ansiedad	Depresión
<b>Población total (n=1144)</b>	41,5	31,6±12,9	9,5±4,8	5,8±4	58,5	1,9±0,5	9,2±4,7	5,5±4,1
<b>Psiquiátricos (n=154)</b>	46,8	33,2±16,1	11,1±4,6	7±4,2	53,2	2±0,7	11,7±4,4	7,5±4,8
<b>Bupropion (n=620)</b>	39,2	32,2±11,1	9,1±4,4	5,5±4	60,8	2±0,6	9,1±4,5	5,3±4,1
<b>Varenicline (n=524)</b>	44,3	31±14,8	9±4,2	5,6±4,2	55,7	1,9±0,5	9,2±4,4	5,5±4,3

Los datos se expresan como % de pacientes que fuma o no fuma, resultados de cooximetría en partes por billón (ppb) y puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión.  
#CO: medición de monóxido de carbono en aire espirado mediante cooximetría.

\*Significación para  $p < 0,05$ , comparaciones realizadas entre fumadores y no fumadores.

**Tabla 12. Niveles de significación estadística en la comparativa de la puntuación basal de ansiedad y depresión en función del estado de fumador.**

	Ansiedad	Depresión
<b>Población total (n=1144)</b>	0,595	0,440
<b>Psiquiátricos (n=154)</b>	0,862	0,117
<b>Bupropion (n=620)</b>	0,490	0,747
<b>Varenicline (n=524)</b>	0,481	0,782

Valores de p para comparaciones realizadas entre fumadores y no fumadores. Se consideró significación estadística para  $p < 0,05$ .

#### 4.5. ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Se realizó un análisis de la incidencia de efectos adversos presentados a lo largo del programa de abandono del tabaco (Tabla 13) y del momento de aparición de los mismos (Tabla 14) en todos los pacientes que acudieron inicialmente a la consulta. Debido a las pérdidas de seguimiento a lo largo del programa, se contactó telefónicamente con aquellos que no acudieron a las revisiones. No fue posible la recogida de los datos en 92 de los pacientes que no contestaron a la llamada telefónica en 3 ocasiones. Finalmente fueron analizados un total de 1052 de los 1144 pacientes incluidos en la visita inicial. Los efectos adversos más frecuentemente presentados de forma global fueron nerviosismo (36,2%), náuseas (22%), insomnio (18,9%) y sequedad de boca (12,1%). El resto de efectos adversos se registró en un porcentaje muy bajo de casos. Aunque la mayoría fueron de intensidad leve, y aparecieron durante la primera semana de tratamiento, también se describen algunos efectos adversos de intensidad moderada y de aparición algo más tardía. La incidencia de efectos adversos graves fue excepcional y sólo se describió para pesadillas (7%), insomnio (3,3%), alteraciones del ánimo (3%), nerviosismo (1%) y sequedad de boca (0,8%). En ningún caso fue necesaria la retirada del fármaco.

##### **Pacientes psiquiátricos**

En el caso de los pacientes psiquiátricos, se recogieron los datos de un total de 145 pacientes. La incidencia de efectos adversos fue similar a la de la población general y, también en la mayoría de los casos, de intensidad leve y de aparición durante la primera semana de tratamiento (Tablas 15 y 16).

Destacaron: nerviosismo (37,2%), náuseas (23,4%), insomnio (18,6%) y sequedad de boca (15,1%). La incidencia de efectos adversos graves fue igualmente excepcional y sólo se describió para sequedad de boca (9,2%), nerviosismo (7,5%), pesadillas (6%) e insomnio (1,2%), aunque no fue necesario suspender el tratamiento en ningún caso. No se registró ningún efecto neuropsiquiátrico grave, independientemente de la medicación empleada.

### **Subgrupo de tratamiento**

Aunque no se trata de un estudio aleatorizado y no se pretende realizar una comparativa entre Bupropion y Varenicline, se exponen a continuación de manera descriptiva los efectos adversos más frecuentes en relación a cada fármaco (Tabla 17) así como el momento de aparición de los mismos (Tablas 18 y 19). Con Bupropion (554 pacientes) los efectos adversos más comúnmente referidos fueron el nerviosismo (28,1%), insomnio (26,7%) y sequedad de boca (19,5%). En un porcentaje considerable de éstos, se catalogaron al menos como moderados pero en ningún caso hubo que retirar el fármaco. No se registraron efectos adversos mentales graves (ideas suicidas, ingresos por exacerbación). En el caso de Varenicline (498 pacientes), los efectos secundarios más frecuentes fueron las náuseas y el nerviosismo, que aparecen en casi la mitad de los pacientes (41,3 y 45,2% respectivamente), seguidos de las pesadillas (12%). Tampoco se registraron efectos adversos mentales graves ni fue preciso la retirada de la medicación para controlar los síntomas. Con ambos fármacos, los efectos adversos aparecen de forma precoz en la mayoría de los casos de los pacientes.

**Tabla 13. Incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia en la población general.**

<b>Efecto adverso</b>	<b>Casos (1052)#</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>
Náuseas	232	22	62,1	37,9	0
Vómitos	46	4,4	100	0	0
Estreñimiento	15	1,4	80	20	0
Dolor abdominal	18	2,7	55,5	44,5	0
Cefaleas	56	5,3	78,6	19,4	0
Sequedad de boca	127	12,1	49,6	49,6	0,8
Pseudogripe	31	2,9	80,6	19,4	0
Insomnio	199	18,9	50	46,7	3,3
Pesadillas	73	6,9	65,7	27,3	7
Nerviosismo	381	36,2	39,1	59,9	1
Alteraciones del ánimo	34	3,2	52,9	44,1	3
Eventos mentales graves*	0	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental. #Casos: número de casos con presencia de efecto secundarios sobre número de casos evaluados.

**Tabla 14. Momento de aparición de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia en la población general.**

Efecto adverso	Aparición 1º semana	Aparición 2º-3º semana	Aparición 1º-2º mes	Aparición 3º mes
Náuseas	97	3	0	0
Vómitos	0	0	0	0
Estreñimiento	86,7	13,3	0	0
Dolor abdominal	100	0	0	0
Cefaleas	96,4	3,6	0	0
Sequedad de boca	94,5	5,5	0	0
Pseudogripe	90,3	9,7	0	0
Insomnio	97,5	2,5	0	0
Pesadillas	96	4	0	0
Nerviosismo	97,6	2,4	0	0
Alteraciones del ánimo	100	0	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental.

**Tabla 15. Incidencia global de efectos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia en pacientes psiquiátricos.**

Efecto adverso	Casos (145)#	Incidencia	Leve	Moderado	Grave
Náuseas	34	23,4	79,4	20,6	0
Vómitos	2	1,4	100	0	0
Estreñimiento	5	3,4	80	25	0
Dolor abdominal	4	2,7	100	0	0
Cefaleas	15	10,3	100	0	0
Sequedad de boca	22	15,1	59	31,8	9,2
Pseudogripe	4	2,7	100	0	0
Insomnio	27	18,6	51,8	44,5	3,7
Pesadillas	15	10,3	73,3	20	6,7
Nerviosismo	54	37,2	35,2	57,4	7,4
Alteraciones del ánimo	7	4,8	100	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental. #Casos: número de casos con presencia de efecto secundarios sobre número de casos evaluados.

**Tabla 16. Momento de aparición de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia en la población psiquiátrica.**

Efecto adverso	Aparición 1º semana	Aparición 2º-3º semana	Aparición 1º-2º mes	Aparición 3º mes
Náuseas	94,1	5,9	0	0
Vómitos	100	0	0	0
Estreñimiento	85,2	14,8	0	0
Dolor abdominal	100	0	0	0
Cefaleas	93,3	6,7	0	0
Sequedad de boca	90,9	9,1	0	0
Pseudogripe	100	0	0	0
Insomnio	92,6	7,4	0	0
Pesadillas	93,3	6,7	0	0
Nerviosismo	96,3	3,7	0	0
Alteraciones del ánimo	100	0	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental.

**Tabla 17. Incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia según fármaco.**

Efecto adverso	BUPROPION (n=554)				VARENICLINE (n=498)			
	Incidencia N° / %	Leve	Moderado	Grave	Incidencia N° / %	Leve	Moderado	Grave
Náuseas	26 / 4,7	100	0	0	206 / 41,3	57,3	42,7	0
Vómitos	0 / 0	0	0	0	46 / 9,2	100	0	0
Estreñimiento	1 / 0,2	100	0	0	14 / 2,8	78,6	21,4	0
Dolor abdominal	5 / 0,9	100	0	0	13 / 2,6	38,5	61,5	0
Cefaleas	45 / 8,1	75,5	24,5	0	11 / 2,2	100	0	0
Sequedad boca	108 / 19,5	40,7	58,4	0,9	19 / 3,8	100	0	0
Pseudogripe	15 / 2,3	86,6	13,4	0	16 / 3,2	75	25	0
Insomnio	148 / 26,7	54	46	0	51 / 10,2	39,2	49	11,8
Pesadillas	13 / 2,3	84,6	15,4	0	60 / 12	61,7	30	8,3
Nerviosismo	156 / 28,1	30,1	69,3	0,6	225 / 45,2	45,4	53,3	1,3
Alt. del ánimo	9 / 1,6	45,5	55,5	0	25 / 5	56	40	4
E. mentales graves†	0 / 0	0	0	0	0 / 0	0	0	0

Resultados expresados %. † Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental.

**Tabla 18. Momento de aparición de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia según el fármaco: Bupropion.**

Efecto adverso	Aparición 1º semana	Aparición 2º-3º semana	Aparición 1º-2º mes	Aparición 3º mes
Náuseas	100	0	0	0
Vómitos	0	0	0	0
Estreñimiento	95	5	0	0
Dolor abdominal	100	0	0	0
Cefaleas	97,6	2,4	0	0
Sequedad de boca	96,4	3,6	0	0
Pseudogripe	100	0	0	0
Insomnio	75	25	0	0
Pesadillas	96	4	0	0
Nerviosismo	97,3	2,7	0	0
Alteraciones del ánimo	100	0	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental. #Casos: número de casos sobre la población total estudiada.

**Tabla 19. Momento de aparición de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia según el fármaco: Varenicline.**

Efecto adverso	Aparición 1º semana	Aparición 2º-3º semana	Aparición 1º-2º mes	Aparición 3º mes
Náuseas	100	0	0	0
Vómitos	0	0	0	0
Estreñimiento	85	15	0	0
Dolor abdominal	100	0	0	0
Cefaleas	99	1	0	0
Sequedad de boca	85	5	0	0
Pseudogripe	100	0	0	0
Insomnio	50	50	0	0
Pesadillas	80	20	0	0
Nerviosismo	90	10	0	0
Alteraciones del ánimo	100	0	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0

Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental.

#### 4.6. CORRELACIONES DE LOS PARÁMETROS GENERALES RECOGIDOS CON LAS PUNTUACIONES BASALES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN SEGÚN HADS

Se intentó establecer la correlación existente entre los niveles basales de síntomas de ansiedad y depresión según HADS y el resto de variables cuantitativas analizadas (Tablas 20 y 21). Las correlaciones fueron malas en general tanto para ansiedad como para depresión.

En cuanto a ansiedad (Tabla 20) tan solo se encontró significación estadística para la edad (a menor edad, mayor probabilidad de síntomas de ansiedad) y para la puntuación obtenida en el test de Fagerström (a mayor dependencia, mayor probabilidad de síntomas de ansiedad).

**Tabla 20. Coeficientes de correlación para Ansiedad.**

Variables	Coeficiente de correlación	Valor de p
Edad	-0,93	<b>0,002</b>
Consumo acumulado	-0,007	0,806
Edad de inicio tabaco	0,044	0,211
Test de Richmond	-0,001	0,968
Test de Fagerström	0,206	<b>0,000</b>

Coeficiente de correlación de Pearson (r) obtenido para la edad.

Coeficiente de correlación de Spearman (Rho) obtenido en el resto de las variables.

En cuanto a depresión (Tabla 21), al igual que lo ocurrido para ansiedad, existía una correlación débil pero significativa para el test de Fagerström (a mayor dependencia, mayor probabilidad de síntomas de depresión) y para el consumo acumulado (cuanto mayor consumo acumulado, mayor probabilidad de síntomas de depresión).

**Tabla 21. Coeficientes de correlación para Depresión.**

Variables	Coeficiente de correlación	Valor de p
Edad	-0,019	0,515
Consumo acumulado	0,078	<b>0,009</b>
Edad de inicio tabaco	-0,050	0,153
Test de Richmond	0,029	0,340
Test de Fagerström	0,177	<b>0,000</b>

Coeficiente de correlación de Pearson (r) obtenido para la edad.

Coeficiente de correlación de Spearman (Rho) obtenido en el resto de las variables.



# ***DISCUSIÓN***



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. HALLAZGOS PRINCIPALES: ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran una disminución importante y progresiva de los niveles de ansiedad y depresión a lo largo del programa para dejar de fumar, independientemente de los niveles basales, de presentar patología psiquiátrica previa, de la medicación empleada e incluso en el mes posterior a suspenderla. Las tasas de abstinencia a los 3 meses son buenas tanto para Bupropion como para Varenicline y los niveles iniciales de ansiedad y depresión no parecen influir en los resultados.

En cuanto a los niveles iniciales de ansiedad y depresión de los fumadores que fueron atendidos en nuestra unidad, éstos no fueron tan altos como cabría esperar según lo descrito en la literatura (46-49, 66), y aunque presentaron niveles más elevados de ansiedad que de depresión, en ninguno de los casos fueron considerados como de alta probabilidad para estos diagnósticos según HADS. Sin embargo, nuestras puntuaciones iniciales son concordantes con los encontrados en estudios como los de Sampablo (65) o Dawkins (67) que utilizaron este mismo cuestionario en poblaciones específicas de fumadores. En ambos estudios encuentran puntuaciones más elevadas para ansiedad que para depresión, pero en ningún caso en rango patológico, oscilando los valores en torno a 7 y 5 puntos respectivamente, aunque la muestra era muy pequeña en ambos casos.

Sin embargo, los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo se ponen de manifiesto tras monitorizar los niveles de ansiedad y depresión al mes y los tres meses de dejar de fumar con una herramienta muy sencilla como el HADS. En este sentido, en nuestro trabajo se realizó un seguimiento a 3 meses y encontramos que, independientemente de los niveles de partida, existía una mejoría significativa de la ansiedad y la depresión a lo largo de todo el seguimiento, con una caída de 4.6 puntos al final del seguimiento para ansiedad y de 3.2 puntos para depresión, alcanzando valores considerados no patológicos. De nuevo estos hallazgos son concordantes con los sugeridos por otros autores (59, 66-68, 137, 150, 157), aunque alguno con métodos de medición diferentes al nuestro (59, 66, 137, 157) y/o con seguimiento de tan sólo 1 mes (68). Cabe destacar el estudio de Marqueta (66) que incluía a más de 500 pacientes y aunque sólo se midió ansiedad a través del Cuestionario de Ansiedad Estado – Rasgo STAI se muestra como la ansiedad mejora de forma significativa hasta el tercer mes de seguimiento, aunque con un pico de mayor ansiedad en los días previo y posterior a dejar de fumar. Al igual que ocurre en nuestro trabajo, en la mayoría de estos estudios existe una mejoría ya desde el primer mes, momento en el que nos encontraríamos en pleno síndrome de abstinencia (20 días sin fumar) y que algunos autores han atribuido a un posible efecto ansiogénico de la nicotina (68). Sin embargo, en algunos casos

parece que esta mejoría se estabiliza más allá del primer mes tanto para ansiedad (59, 66, 67) como para depresión (67, 137), aunque en nuestro caso fue persistente y significativa.

Recientemente se ha publicado un trabajo (207) en el que se evaluó, con la escala específica para depresión, lo que ocurría con sus niveles tras un tratamiento de 12 semanas con Varenicline, con Bupropion y con terapia combinada con ambos medicamentos. Parece que los resultados muestran unos resultados inicialmente peores (2 semanas de tratamiento), en terapia combinada y más en los fumadores que tenían antecedentes de depresión, pero existe una mejoría significativa posterior a lo largo del programa en todas las ramas del estudio, al igual que sucede con nuestra muestra.

En contraposición a nuestro resultados, existen otros trabajos como el de Sampablo (65) en el que se realiza un seguimiento de 6 meses, que muestra que los fumadores que consiguieron dejar el tabaco presentaron niveles progresivamente más altos de ansiedad frente a los que fracasaron, aunque las puntuaciones para depresión fueron peores en los que continuaban fumando. Sin embargo, la muestra evaluada fue bastante pequeña (50 pacientes) y el tratamiento empleado para dejar de fumar fue exclusivamente Bupropion, sin apoyo conductual. En este sentido, cabe destacar que el programa para el abandono del tabaco que se llevó a cabo en nuestra unidad se trata de un programa multicomponente que combina tratamiento farmacológico y conductual, en el que se mantuvo el apoyo psicológico durante todo el seguimiento, pudiendo ser éste un factor determinante en la mejoría. Por otro lado, Garza (146) en paciente sanos tratados con Varenicline frente a placebo, tampoco muestra mejoría de las puntuaciones de ansiedad y depresión, con valores iniciales prácticamente normales en ambos grupos y con un pico de empeoramiento a la 3 semana (pleno síndrome de abstinencia). En este sentido, cabe destacar que el programa para el abandono del tabaco que se llevó a cabo en nuestra unidad se trata de un programa multicomponente que combina tratamiento farmacológico y conductual, en el que se mantuvo el apoyo psicológico durante todo el seguimiento, pudiendo ser éste un factor determinante en la mejoría.

## **5.2. PACIENTES PSIQUIÁTRICOS**

La prevalencia de patología psiquiátrica entre los fumadores que acudieron a nuestra unidad para dejar de fumar fue del 13,4% (154). Estos resultados son más bajos que los descritos en otras series (22, 59, 66, 136, 140, 205) que oscilan entre el 18,7% (59) y el 48% (en poblaciones más seleccionadas) (140), entre quienes fuman y en torno a un 45% de los que piden ayuda para dejar de fumar (22).

Estos pacientes mostraron peores puntuaciones en ansiedad y depresión respecto a pacientes sanos, sobre todo en ansiedad, aunque la mejoría de los niveles a lo largo del tiempo fue clara, a pesar de que más de la mitad de los mismo habían sido diagnosticados de síndrome depresivo previamente e incluso al mes de suspender la medicación. Apoyan nuestros resultados los hallazgos desritos por

McClure (137), en el que tras comparar fumadores con y sin depresión, encuentran puntuaciones iniciales de depresión más elevadas pero con mejoría progresiva al primer mes en ambos grupos de pacientes, que se mantuvo estable al tercero. Sin embargo, un reciente trabajo realizado exclusivamente en un grupo de más de 500 fumadores diagnosticados de síndrome depresivo (157) refiere que sus pacientes presentaban una puntuación media considerada como normal para ansiedad y depresión, aunque en esta muestra no se incluyeron otros diagnósticos psiquiátricos. Un trabajo seleccionado de fumadores esquizofrénicos muestran resultados opuestos a los nuestros con peores puntuaciones en ansiedad y depresión al mes de dejar de fumar en el grupo sin tratamiento, aunque no tan malas en los que se trataron con Varenicline (147), aunque el número de pacientes es demasiado pequeño para extraer conclusiones de peso.

### 5.3. SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO

Aunque como ya hemos aclarado el objeto del estudio no es comparar Bupropion y Varenicline, sí se evaluó de forma independiente qué sucedía con los niveles de ansiedad y depresión con cada uno de los fármacos empleados. Hacemos hincapié en que a pesar de no tratarse de grupos de pacientes aleatorizados, el grupo tratado con Bupropion presentaba características muy similares al tratado con Varenicline.

En ambos grupos de tratamientos se encontró una clara mejoría de estos niveles desde el primer mes y de forma progresiva y similar hasta el tercer mes tanto para Bupropion como para Varenicline, incluso teniéndose en cuenta que Varenicline se empleó durante un periodo más corto del recomendado con objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. La disminución de ansiedad y depresión en los dos primeros meses podría venir condicionada por el tratamiento farmacológico aportado. Por ello es importante destacar cómo tras suspender ambos fármacos, las diferencias entre el 2º y 3º mes seguían siendo significativas y continuaban en descenso.

En cuanto a Varenicline, recientemente se ha publicado un análisis (150) de 8 estudios randomizados controlados con placebo con seguimiento hasta la 11ª semana tras dejar de fumar, en los que se describe un comportamiento similar al nuestro. En base a esto concluyen que Varenicline mejora síntomas depresivos, irritabilidad y ansiedad entre otros, a lo largo del seguimiento y que fue menos frecuente el empeoramiento en el grupo de tratamiento frente a placebo. La importancia de este estudio radica en el tamaño de su muestra, con más de 3.500 pacientes, aunque se trata de un análisis retrospectivo basado en el análisis de un cuestionario de síntomas de abstinencia y realizados por la propia empresa que comercializa el medicamento, con criterios de inclusión mucho más estrictos que determinan una muestra muy seleccionada de pacientes y, quizás, menos parecida a la población habitual que se suele atender en una consulta de deshabituación tabáquica.

#### 5.4. SÍNDROME DE ABSTINENCIA

El síndrome de abstinencia a los 20 días fue de intensidad moderada, circunstancia que parece razonable ya que en este momento nos encontramos en el momento de la abstinencia aguda. Sin embargo, existe una mejoría significativa y mantenida hasta el tercer mes, pudiendo estar en relación con la propia medicación empleada para el control del mismo o con la abstinencia prolongada. Existen trabajos (67, 150) que muestran resultados similares a los nuestros, aunque en el caso de Dawkins (67) las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios empleados para la medición de síntomas de abstinencia tras mejorar al primer mes se mantienen estables. Un reciente estudio en el que se analizan 8 ensayos clínicos realizados con Varenicline y que destaca por el tamaño muestral (más de 3.500 pacientes) muestra, tal como sucede en nuestro estudio, mejoría en síntomas depresivos, irritabilidad y ansiedad entre otros a lo largo del seguimiento, aunque se trata de un análisis retrospectivo basado en el análisis de un cuestionario de síntomas de abstinencia y realizados por la propia empresa que comercializa el medicamento, con criterios de inclusión mucho más estrictos que determinan una muestra muy seleccionada de pacientes y, quizás, menos parecida a la población habitual que se suele atender en una consulta de deshabitación tabáquica.

#### 5.5. TASA ABSTINENCIA

La tasa de abstinencia fue elevada (58,5%), incluso teniendo en cuenta la población psiquiátrica que dejó de fumar en más de la mitad de los casos (53%). Estos resultados pueden estar en relación con las características específicas de nuestro programa, que combina tratamiento farmacológico con tratamiento cognitivo-conductual, y que realiza una monitorización muy estrecha de los pacientes.

Aunque la mayoría de los estudios que han evaluado las tasas de abstinencia con diferentes fármacos excluyen en su metodología a la población psiquiátrica, existen trabajos como el de McClure (137) en los que no encuentran diferencias en cuanto a abstinencia entre depresivos y no depresivos tratados con Varenicline, alcanzando tasas similares a las nuestras (48%), y en algún que otro trabajo realizado en poblaciones específicas, incluso superiores (136). Sin embargo, existen datos en contra que sugieren tasas de hasta un 30% peor en los pacientes psiquiátricos, como en el trabajo realizado por Purvis (140), pero con una muestra muy pequeña y seleccionada de pacientes. Recientemente Cinciripini (152) describe tasas de abstinencia a los 3 meses del 38 y 37% para Bupropion y Varenicline respectivamente, aunque en población sin antecedentes psiquiátricos, similar a los resultados de Anthinelli (157) con Varenicline en depresivos (36%), y aunque se trata de tasas considerablemente más

bajas a las nuestras, no asociaban tratamiento cognitivo-conductual al farmacológico. Es de destacar que no encontramos diferencias en ansiedad y depresión al inicio entre los que dejaban de fumar y los que no.

## 5.6. EFECTOS ADVERSOS

El análisis de los efectos adversos se realizó incluso tras un mes de haber suspendido el tratamiento y en prácticamente la totalidad de los pacientes que acudieron a la consulta (92%), incluyendo posibles efectos a largo plazo.

Varenicline presentó una incidencia considerable de efectos adversos, ya que casi la mitad de los pacientes presentaron náuseas (41,3%) y un porcentaje considerable de pacientes presentó nerviosismo (45,2%). En cuanto a náuseas, cabe destacar que estos resultados son más elevados que los de los ensayos clínicos realizados para la comercialización del fármaco (92, 93) que se encontraban en torno al 29% o los referidos en algún trabajo más reciente (152, 208), aunque más concordantes con los de otras series posteriores que incluían pacientes psiquiátricos (136-138, 143) en los que se registró una incidencia que oscila entre el 38% y el 63% en alguno de los casos. Aun así, el fármaco fue bien tolerado y no hubo necesidad de suspender el tratamiento en ningún caso, aunque es cierto que la recomendación de tratamiento fue más corta de la habitual. La incidencia de otros efectos adversos fue más baja que la descrita en la literatura, destacando la presencia de insomnio y pesadillas en tan sólo un 12 y 8,5% de los casos respectivamente frente a incidencias mayores al 20 y el 10% en otras series (208).

Bupropion presentó una menor incidencia de efectos secundarios, destacando el nerviosismo y el insomnio como los más relevantes (28,1 y 26,7% respectivamente), aunque en porcentaje similar a lo descrito en la literatura (92, 93, 152). También se trataron de efectos adversos leves y autolimitados.

Aunque la potencia de nuestro estudio no sea la adecuada para la detección de efectos secundarios raros, cabe destacar que no se registraron efectos neuropsiquiátricos graves con ninguno de los medicamentos empleados. Esta misma circunstancia se apoya por los resultados más recientemente publicados (155-157, 206, 209-210) y otros trabajos clásicos (142), que incluyen estudios observacionales en la mayoría de los casos y meta-análisis de ensayos clínicos en su mayoría sobre Varenicline. En algunos de estos trabajos se incluyó también población psiquiátricos, al igual que nosotros (136, 139). A pesar de nuestros hallazgos, existen resultados controvertidos en la literatura, con trabajos que encuentran un riesgo elevado de aparición de efectos neuropsiquiátricos graves sobre todo ingresos hospitalarios e ideación/intento de suicidio, en algunos casos con mayor propensión si se trataba de pacientes con antecedentes psiquiátricos previos (138, 148, 211). Por este motivo, a pesar de las últimas publicaciones sobre el tema (209-210), la US FDA a fecha de hoy continua manteniendo reservas sobre

el tema (212) y aconseja la monitorización estrecha de los pacientes, fundamentalmente de aquellos con antecedentes psiquiátricos.

### **5.7. LIMITACIONES POTENCIALES**

A pesar de todo lo dicho, nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. Una de las más importantes son las pérdidas en el seguimiento. Esta circunstancia podría conllevar un sesgo en la evaluación de resultados teniendo en cuenta que quedaría la duda de cómo eran los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes que abandonaron el programa. Esto podría, en principio, justificarse ya que se realizó una comparativa de las características generales de la población de partida y de la que finalmente se incluyó en el estudio, encontrando que eran muy similares, incluyendo las puntuaciones basales para ansiedad y depresión, por lo que al menos los niveles de ansiedad y depresión de partida no fueron los condicionantes de las pérdidas en el seguimiento. Aun así hubiera sido de interés el haber podido evaluar los niveles de ansiedad y depresión en el momento de la pérdida del seguimiento y determinar si dichos niveles fueron determinantes en las recaídas experimentadas por estos pacientes.

De la misma manera, las pérdidas en el seguimiento pudieron influir en el análisis de los efectos adversos del tratamiento farmacológico indicado, sin embargo, esto pudo subsanarse en parte por la realización de llamadas telefónicas, consiguiendo contactar con la mayoría de los pacientes.



# ***CONCLUSIONES***



## 6. CONCLUSIONES

En base a lo expuesto podemos obtener las siguientes conclusiones:

- Los fumadores de nuestro programa presentan niveles basales de ansiedad moderadamente altos. Los pacientes psiquiátricos, que suponen un 13,4% de la muestra, presentan niveles basales de ansiedad aún más elevados.
- Los niveles de ansiedad/depresión mejoran a lo largo de los tres meses de duración del programa para el abandono del tabaco.
- La mejoría es más acusada durante el primer mes, momento en el que el síndrome de abstinencia adquiere más relevancia.
- El comportamiento es similar en el grupo de pacientes psiquiátricos, aunque parten de una situación basal de mayor deterioro.
- También se registra una mejoría significativa del síndrome de abstinencia a lo largo del programa.
- Nuestro programa obtiene un porcentaje de éxito elevado a los 3 meses (58,5%), con resultados similares independientemente de la presencia de patología psiquiátrica.
- La mejoría en los niveles de ansiedad y depresión se produce con las distintas medicaciones utilizadas. Podría plantearse un “efecto protector” como modulador de los propios fármacos sobre la ansiedad/depresión tras suspender el tabaco.
- La medicación utilizada para dejar de fumar es bastante segura, pues aunque los efectos adversos son frecuentes, en general son leves y no suponen la interrupción de la misma.
- Debemos ofrecer tratamiento para dejar de fumar a todos los pacientes que quieran hacerlo, incluso aquellos con enfermedades psiquiátricas, incorporando la monitorización de posibles efectos neuropsiquiátricos y niveles de ansiedad y depresión con herramientas sencillas, como el cuestionario HADS, de forma integrada en la rutina de la consulta de deshabituación tabáquica.



# ***RESUMEN***



## 7. RESUMEN

Se sabe que los fumadores tienen más riesgo de desarrollar un trastorno mental que aquellos que no fuman, presentando según algunas series niveles más elevados de ansiedad y depresión de forma basal. Incluso el propio intento de abandono o la reducción del número de cigarrillos podría determinar un mayor riesgo de aparición de un episodio depresivo mayor. Sin embargo, lo que sucede tras un periodo más o menos largo de abstinencia con la sintomatología ansiosodepresiva no está del todo esclarecido.

Además, existe una clara asociación entre tabaquismo y enfermedad mental, con una prevalencia de tabaquismo que alcanza más del doble que la población general. Esta circunstancia se relaciona con un mayor riesgo de recaídas, peores tasas de abandono y sintomatología de abstinencia más severa, suponiendo un importante reto en una consulta de deshabituación tabáquica.

Por otro lado, se dispone de evidencia suficiente acerca de la utilidad de los fármacos de primera línea para el abandono del tabaco (terapia sustitutiva con nicotina (TSN), Bupropion y Varenicline) en pacientes sanos, aunque la evidencia en psiquiátricos es más limitada ya que se excluyeron de los estudios de comercialización. Sin embargo, existen ciertas cautelas en su empleo en relación a la posibilidad de un mayor riesgo de efectos neuropsiquiátricos graves en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos, circunstancia que no está del todo aclarada en la literatura y que ha conllevado la inclusión de una alerta negra en las cajas de los dos medicamentos por la US Food and Drug Administration (FDA). Aunque no existe contraindicación para el empleo de estos fármacos en pacientes psiquiátricos, la monitorización estrecha debería ser la norma.

En base a lo anterior, se pretendió valorar la influencia de un programa de abandono del tabaco llevado a cabo en una unidad secundaria hospitalaria de deshabituación tabáquica en el estado emocional de los pacientes mediante la medición de los niveles de ansiedad/depresión a lo largo del mismo y las posibles diferencias en función de la presencia de antecedentes psiquiátricos.

Para ello, se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional, longitudinal y prospectivo, de la práctica clínica habitual, con inclusión consecutiva de pacientes que acudieron a la Unidad de Deshabituación Tabáquica del Hospital Universitario Virgen Macarena para dejar de fumar entre marzo 2011 y octubre de 2012.

Se incluyeron a todos los fumadores mayores de edad con un consumo acumulado > 10 paquetes/año que aceptaron participar en el programa de abandono. Se excluyeron mujeres

embarazadas o en periodo de lactancia, personas tratadas exclusivamente con parches de nicotina, que no comprendieran las indicaciones del cuestionario de ansiedad/depresión que se utilizó o que rechazaran participar en el estudio.

Se llevó a cabo un programa de tratamiento farmacológico y de tipo cognitivo-conductual de 5 visitas (basal, a los 15 días, primer, segundo y tercer mes). La pauta de tratamiento fue de 150 ó 300 mg para Bupropion y de 1 mg/12 horas para Varenicline (previa titulación) con una duración de 8 semanas en los dos casos. El tratamiento se indicó en todos los casos por el mismo neumólogo que decidió la medicación en función de las características de cada paciente (antecedentes psiquiátricos, toma de medicación concomitante, intentos previos, preferencias del paciente y costo).

Se valoraron los síntomas de ansiedad y depresión mediante el empleo de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Esta medición se llevó a cabo tanto en la visita basal como 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> mes del seguimiento. De la misma manera se comprobó abstinencia mediante cooximetría y entrevista clínica. Todos los casos en los que no se pudo constatar la abstinencia (imposibilidad de contactar y o medir CO) fueron considerados como recaídas.

Finalmente se incluyó un población de 678 fumadores. La prevalencia de patología psiquiátrica en nuestra consulta fue de 13,4%. La puntuación media basal de la población general fue de  $9,2 \pm 4,6$  puntos para ansiedad y de  $5,5 \pm 4,1$  para depresión. Se constató una caída significativa de la puntuación total en cada una de las subescalas del HADS (ansiedad y depresión) a lo largo de los 3 meses de programa. En el grupo de pacientes psiquiátricos, aunque las puntuaciones basales del HADS fueron significativamente mayores en ambas subescalas que las obtenidas por los no psiquiátricos (ansiedad basal  $11,3 \pm 4,5$ ; depresión basal  $7,4 \pm 4,8$ ), éstas también descendieron de forma significativa a lo largo del seguimiento. De forma similar se comportaron los pacientes al analizar subgrupos de tratamiento (Bupropion: ansiedad basal  $8,9 \pm 4,6$ ; depresión basal  $5,3 \pm 4$  / Varenicline: ansiedad basal  $9,6 \pm 4,7$ ; depresión basal  $5,8 \pm 4,3$ ). La puntuación obtenida en el cuestionario para valoración del síndrome de abstinencia a los 15 días del inicio del programa fue de intensidad moderada (Población total  $1,9 \pm 1,1$ , Psiquiátricos  $2,1 \pm 0,9$ ), pero con disminución progresiva y significativa a lo largo del programa.

Los resultados del programa fueron bastante buenos en general, encontrándose una tasa de abstinencia a corto plazo (3 meses) del 58,5%, discretamente inferior en el grupo de pacientes psiquiátricos (53,2%). Por fármacos fue del 60,8% para Bupropion y del 55% para Varenicline. No encontramos diferencias en los niveles basales de ansiedad y depresión entre los pacientes que dejaron de fumar y los que no en ninguno de los grupos (Abstinencia población total: ansiedad  $9,2 \pm 4,7$ , depresión  $5,5 \pm 4,1$ ; Recaída población total: ansiedad  $9,5 \pm 4,8$ , depresión  $5,8 \pm 4$  / Abstinencia



psiquiátricos: ansiedad  $11,7 \pm 4,4$ , depresión  $7,5 \pm 4,8$ ; Recaída psiquiátricos: ansiedad  $11,1 \pm 4,6$ ; depresión  $7 \pm 4,2$ ).

Los efectos adversos más frecuentemente presentados de forma global fueron nerviosismo (36,2%), náuseas (22%), insomnio (18,9%) y sequedad de boca (12,1%). El resto de efectos adversos se registró en un porcentaje muy bajo. La mayoría fueron leves y de aparición precoz. La incidencia de efectos secundarios graves fue excepcional y sólo se describió para pesadillas (7%), insomnio (3,3%), alteraciones del ánimo (3%), nerviosismo (1%) y sequedad de boca (0,8%). En ningún caso fue necesaria la retirada del fármaco.

En conclusión, los fumadores que acudieron a consulta para dejar de fumar presentaron niveles de ansiedad moderadamente altos. Los pacientes psiquiátricos, que suponen un 13,4% de la muestra, presentaron niveles basales de ansiedad aún más elevados. Aún así, los niveles de ansiedad y depresión evolucionaron de forma favorable a lo largo del programa en aquellos que completaron el seguimiento, tanto en la población general como en los pacientes psiquiátricos. El síndrome de abstinencia mejoró también de forma progresiva. Los fármacos fueron bien tolerados, con efectos secundarios leves y autolimitados y con un porcentaje de éxito elevado, incluso en población psiquiátrica, con una tasa de abstinencia similar a la de la población general.

**PALABRAS CLAVE:** ansiedad, depresión, tabaco, abstinencia, psiquiátricos.



# ***BIBLIOGRAFÍA***



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Eurobarómetro sobre consumo de tabaco, junio 2012. *bruselas\_es.pdf* [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: [http://ec.europa.eu/spain/pdf/np-eurobarometro-consumo-tabaco-junio-2012\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/spain/pdf/np-eurobarometro-consumo-tabaco-junio-2012_es.pdf).
2. Encuesta nacional de salud de españa, 2011-2012. madrid: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs--united states, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002 Apr 12;51(14):300-3.
4. Furrukh M. Tobacco smoking and lung cancer: Perception-changing facts. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013 Aug;13(3):345-58.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--united states, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Nov 14;57(45):1226-8.
6. World health organization (2012). WHO global report on mortality attributable to tobacco, 2012. geneva, WHO. [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.pdf).
7. The health consequences of smoking: Surgeon general's reports. atlanta: US department of health and humans services, public health service, centre for disease control and prevention; 2004. [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2004/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/).
8. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):37-41.
9. Hyland A, Borland R, Li Q, Yong HH, McNeill A, Fong GT, et al. Individual-level predictors of cessation behaviours among participants in the international tobacco control (ITC) four country survey. *Tob Control.* 2006 Jun;15 Suppl 3:iii83-94.
10. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction.* 2004 Jan;99(1):29-38.
11. Cohen S, Lichtenstein E, Prochaska JO, Rossi JS, Gritz ER, Carr CR, et al. Debunking myths about self-quitting. evidence from 10 prospective studies of persons who attempt to quit smoking by themselves. *Am Psychol.* 1989 Nov;44(11):1355-65.
12. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature.* 1996 Jul 18;382(6588):255-7.
13. Pontieri FE, Passarelli F, Calo L, Caronti B. Functional correlates of nicotine administration: Similarity with drugs of abuse. *J Mol Med (Berl).* 1998 Mar;76(3-4):193-201.

14. Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: Tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:297,314 1p following 314.
15. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):295-342.
16. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National institute of mental health report. *Nicotine Tob Res*. 2008 Dec;10(12):1691-715.
17. Ratto LR, Menezes PR, Gulinelli A. Prevalence of tobacco use in individuals with severe mental illnesses, sao paulo, brazil. *Rev Saude Publica*. 2007 Aug;41(4):510-6.
18. Niethammer O, Frank R. Prevalence of use, abuse and dependence on legal and illegal psychotropic substances in an adolescent inpatient psychiatric population. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Jun;16(4):254-9.
19. Deas D. Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 7:18-23.
20. Martinez-Ortega JM, Jurado D, Martinez-Gonzalez MA, Gurpegui M. Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict Behav*. 2006 Sep;31(9):1722-9.
21. Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. results of a national household survey. *Br J Psychiatry*. 2001 Nov;179:432-7.
22. Sobradie N, García-Vicent V. Consumo de tabaco y patología psiquiátrica. *Trastornos Adictivos*. 2007;9:31-8.
23. Lawrence D, Hafekost J, Hull P, Mitrou F, Zubrick SR. Smoking, mental illness and socioeconomic disadvantage: Analysis of the Australian national survey of mental health and wellbeing. *BMC Public Health*. 2013 May 11;13:462,2458-13-462.
24. Lawrence D, Considine J, Mitrou F, Zubrick SR. Anxiety disorders and cigarette smoking: Results from the Australian survey of mental health and wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Jun;44(6):520-7.
25. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000 Nov 22-29;284(20):2606-10.
26. Purvis TL, Nelson LA, Mambourg SE. Varenicline use in patients with mental illness: An update of the evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 May;9(3):471-82.
27. Lineberry TW, Allen JD, Nash J, Galardy CW. Population-based prevalence of smoking in psychiatric inpatients: A focus on acute suicide risk and major diagnostic groups. *Compr Psychiatry*. 2009 Nov-Dec;50(6):526-32.
28. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Nov;61(11):1107-15.

29. Dierker L, Donny E. The role of psychiatric disorders in the relationship between cigarette smoking and DSM-IV nicotine dependence among young adults. *Nicotine Tob Res.* 2008 Mar;10(3):439-46.
30. Schumann A, Hapke U, Meyer C, Rumpf HJ, John U. Prevalence, characteristics, associated mental disorders and predictors of DSM-IV nicotine dependence. *Eur Addict Res.* 2004;10(1):29-34.
31. Saatcioglu O, Celikel FC, Cakmak D. Depression and anxiety in alcohol dependent inpatients who smoke. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45(1):33-8.
32. Goodwin RD, Zvolensky MJ, Keyes KM. Nicotine dependence and mental disorders among adults in the USA: Evaluating the role of the mode of administration. *Psychol Med.* 2008 Sep;38(9):1277-86.
33. Grover KW, Goodwin RD, Zvolensky MJ. Does current versus former smoking play a role in the relationship between anxiety and mood disorders and nicotine dependence? *Addict Behav.* 2012 May;37(5):682-5.
34. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: A follow-up study. *Lancet.* 2001 Jun 16;357(9272):1929-32.
35. Covey LS, Bomback A, Yan GW. History of depression and smoking cessation: A rejoinder. *Nicotine Tob Res.* 2006 Apr;8(2):315-9.
36. 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 Feb;15(1):89-94.
37. Fond G, Guillaume S, Artero S, Bernard P, Ninot G, Courtet P, 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 Jul;149(1-3):418-21.
38. Burgess ES, Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, et al. Patterns of change in depressive symptoms during smoking cessation: Who's at risk for relapse? *J Consult Clin Psychol.* 2002 Apr;70(2):356-61.
39. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fleming MF, Bittrich AA, Brown JL, et al. Psychiatric disorders in smokers seeking treatment for tobacco dependence: Relations with tobacco dependence and cessation. *J Consult Clin Psychol.* 2010 Feb;78(1):13-23.
40. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: Findings from an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry.* 1992 Apr;149(4):464-9.
41. Kinnunen T, Doherty K, Militello FS, Garvey AJ. Depression and smoking cessation: Characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. *J Consult Clin Psychol.* 1996 Aug;64(4):791-8.
42. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity--a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Dec 7;76(3):287-95.

43. Degenhardt L, Hall W. The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: Results from the national survey of mental health and well-being. *Nicotine Tob Res.* 2001 Aug;3(3):225-34.
44. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet.* 1995 Mar;25(2):95-101.
45. Fakhfakh R, Aouina H, Gharbi L, Hsairi H, Achour N, Lagrue G, et al. Smoking dependence and symptoms of anxiety and depression among tunisian smokers. *Rev Mal Respir.* 2003 Dec;20(6 Pt 1):850-7.
46. Waal-Manning HJ, de Hamel FA. Smoking habit and psychometric scores: A community study. *N Z Med J.* 1978 Sep 13;88(619):188-91.
47. Mykletun A, Overland S, Aaro LE, Liabo HM, Stewart R. Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The HUNT study. *Eur Psychiatry.* 2008 Mar;23(2):77-84.
48. Lagrue G, Dupont P, Fakhfakh R. Anxiety and depressive disorders in tobacco dependence. *Encephale.* 2002 Jul-Aug;28(4):374-7.
49. Bolam B, West R, Gunnell D. Does smoking cessation cause depression and anxiety? findings from the ATTEMPT cohort. *Nicotine Tob Res.* 2011 Mar;13(3):209-14.
50. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: Valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res.* 2007 Mar;9(3):315-27.
51. Urdapilleta-Herrera Edel C, Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Mendez-Guerra M, Lara-Rivas AG, Guzman-Barragan SA, et al. Anxiety and depression in mexican smokers, and their relationship with the severity of addiction. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 2:S120-8.
52. Cosci F, Schruers KR, Pistelli F, Griez EJ. Negative affectivity in smokers applying to smoking cessation clinics: A case-control study. *Depress Anxiety.* 2009;26(9):824-30.
53. Tselebis A, Papaleftheris E, Balis E, Theotoka I, Ilias I. Smoking related to anxiety and depression in greek medical staff. *Psychol Rep.* 2003 Apr;92(2):529-32.
54. Tordeurs D, Zdanowicz N, Reynaert C. Various facets of anxiety in nicotinic consumption and cessation. *Psychiatr Danub.* 2010 Nov;22 Suppl 1:S167.
55. Dube SR, Caraballo RS, Dhingra SS, Pearson WS, McClave AK, Strine TW, et al. The relationship between smoking status and serious psychological distress: Findings from the 2007 behavioral risk factor surveillance system. *Int J Public Health.* 2009 Jun;54 Suppl 1:68-74.
56. McClave AK, Dube SR, Strine TW, Kroenke K, Caraballo RS, Mokdad AH. Associations between smoking cessation and anxiety and depression among U.S. adults. *Addict Behav.* 2009 Jun-Jul;34(6-7):491-7.
57. Zvolensky MJ, Johnson KA, Leyro TM, Hogan J, Tursi L. Quit-attempt history: Relation to current levels of emotional vulnerability among adult cigarette users. *J Stud Alcohol Drugs.* 2009 Jul;70(4):551-4.



58. Zvolensky MJ, Stewart SH, Vujanovic AA, Gavric D, Steeves D. Anxiety sensitivity and anxiety and depressive symptoms in the prediction of early smoking lapse and relapse during smoking cessation treatment. *Nicotine Tob Res.* 2009 Mar;11(3):323-31.
59. 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 Jan;202(1):62-7.
60. Kelly MM, Grant C, Cooper S, Cooney JL. Anxiety and smoking cessation outcomes in alcohol-dependent smokers. *Nicotine Tob Res.* 2013 Feb;15(2):364-75.
61. Zvolensky MJ, Stewart SH, Vujanovic AA, Gavric D, Steeves D. Anxiety sensitivity and anxiety and depressive symptoms in the prediction of early smoking lapse and relapse during smoking cessation treatment. *Nicotine Tob Res.* 2009 Mar;11(3):323-31.
62. Hitsman B, Papandonatos GD, McChargue DE, DeMott A, Herrera MJ, Spring B, et al. Past major depression and smoking cessation outcome: A systematic review and meta-analysis update. *Addiction.* 2013 Feb;108(2):294-306.
63. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Depressive disorders are related to nicotine dependence in the population but do not necessarily hamper smoking cessation. *J Clin Psychiatry.* 2004 Feb;65(2):169-76.
64. Brandon TH, Tiffany ST, Obremski KM, Baker TB. Postcessation cigarette use: The process of relapse. *Addict Behav.* 1990;15(2):105-14.
65. Sampablo Lauro I, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sanchez Agudo L. Smoking cessation and bupropion: Anxiety and depression as predictors of therapeutic efficacy. *Arch Bronconeumol.* 2002 Aug;38(8):351-5.
66. Marqueta A, Jimenez-Muro A, Beamonte A, Gargallo P, Nerin I. Evolution of anxiety during the smoking cessation process at a smoking cessation clinic. *Adicciones.* 2010;22(4):317-24.
67. Dawkins L, Powell JH, Pickering A, Powell J, West R. Patterns of change in withdrawal symptoms, desire to smoke, reward motivation and response inhibition across 3 months of smoking abstinence. *Addiction.* 2009 May;104(5):850-8.
68. West R, Hajek P. What happens to anxiety levels on giving up smoking? *Am J Psychiatry.* 1997 Nov;154(11):1589-92.
69. Berlin I, Chen H, Covey LS. Depressive mood, suicide ideation and anxiety in smokers who do and smokers who do not manage to stop smoking after a target quit day. *Addiction.* 2010 Dec;105(12):2209-16.
70. Morissette SB, Tull MT, Gulliver SB, Kamholz BW, Zimering RT. Anxiety, anxiety disorders, tobacco use, and nicotine: A critical review of interrelationships. *Psychol Bull.* 2007 Mar;133(2):245-72.
71. Takemura Y, Akanuma M, Kikuchi S, Inaba Y. Cross-sectional study on the relationship between smoking or smoking cessation and trait anxiety. *Prev Med.* 1999 Dec;29(6 Pt 1):496-500.

72. Moylan S, Gustavson K, Karevold E, Overland S, Jacka FN, Pasco JA, et al. The impact of smoking in adolescence on early adult anxiety symptoms and the relationship between infant vulnerability factors for anxiety and early adult anxiety symptoms: The TOPP study. *PLoS One*. 2013 May 16;8(5):e63252.
73. Miller M, Hemenway D, Rimm E. Cigarettes and suicide: A prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health*. 2000 May;90(5):768-73.
74. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Cigarette smoking and suicidal behaviour: Results from a 25-year longitudinal study. *Psychol Med*. 2008 Mar;38(3):433-9.
75. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. Smoking and the risk of suicidal behavior: A prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):328-34.
76. Clarke DE, Eaton WW, Petronis KR, Ko JY, Chatterjee A, Anthony JC. Increased risk of suicidal ideation in smokers and former smokers compared to never smokers: Evidence from the baltimore ECA follow-up study. *Suicide Life Threat Behav*. 2010 Aug;40(4):307-18.
77. Hemmingsson T, Kriebel D. Smoking at age 18-20 and suicide during 26 years of follow-up-how can the association be explained? *Int J Epidemiol*. 2003 Dec;32(6):1000-4.
78. Bolton JM, Robinson J. Population-attributable fractions of axis I and axis II mental disorders for suicide attempts: Findings from a representative sample of the adult, noninstitutionalized US population. *Am J Public Health*. 2010 Dec;100(12):2473-80.
79. Yaworski D, Robinson J, Sareen J, Bolton JM. The relation between nicotine dependence and suicide attempts in the general population. *Can J Psychiatry*. 2011 Mar;56(3):161-70.
80. Berlin I, Covey LS, Donohue MC, Agostini V. Duration of smoking abstinence and suicide-related outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2011 Oct;13(10):887-93.
81. Capron DW, Blumenthal H, Medley AN, Lewis S, Feldner MT, Zvolensky MJ, et al. Anxiety sensitivity cognitive concerns predict suicidality among smokers. *J Affect Disord*. 2012 May;138(3):239-46.
82. Capron DW, Norr AM, Zvolensky MJ, Schmidt NB. Prospective evaluation of the effect of an anxiety sensitivity intervention on suicidality among smokers. *Cogn Behav Ther*. 2013 Jun 14.
83. Langdon KJ, Leventhal AM, Stewart S, Rosenfield D, Steeves D, Zvolensky MJ. Anhedonia and anxiety sensitivity: Prospective relationships to nicotine withdrawal symptoms during smoking cessation. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013 May;74(3):469-78.
84. Leventhal AM, Ameringer KJ, Osborn E, Zvolensky MJ, Langdon KJ. Anxiety and depressive symptoms and affective patterns of tobacco withdrawal. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jul 26.
85. Johnson KA, Stewart S, Rosenfield D, Steeves D, Zvolensky MJ. Prospective evaluation of the effects of anxiety sensitivity and state anxiety in predicting acute nicotine withdrawal symptoms during smoking cessation. *Psychol Addict Behav*. 2012 Jun;26(2):289-97.

86. Weinberger AH, Desai RA, McKee SA. Nicotine withdrawal in U.S. smokers with current mood, anxiety, alcohol use, and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Apr 1;108(1-2):7-12.
87. Edwards AC, Kendler KS. Nicotine withdrawal-induced negative affect is a function of nicotine dependence and not liability to depression or anxiety. *Nicotine Tob Res.* 2011 Aug;13(8):677-85.
88. Nice guideline: Smoking cessation services: Guidance [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/PH10/Guidance/pdf/English>.
89. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. 4th ed. Badalona: EUROMEDICE ediciones médicas; 2009.
90. Kisely S, Campbell LA. Use of smoking cessation therapies in individuals with psychiatric illness : An update for prescribers. *CNS Drugs.* 2008;22(4):263-73.
91. Varenicline: MedlinePlus drug information [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a606024.html>.
92. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, 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 Jul 5;296(1):47-55.
93. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, 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 Jul 5;296(1):56-63.
94. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, 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 Aug 14-28;166(15):1561-8.
95. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7.
96. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):64-71.
97. Williams KE, Reeves KR, Billing CB, Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2007 Apr;23(4):793-801.
98. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006103. doi(3):CD006103.
99. Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med.* 2008 Apr;121(4 Suppl 1):S32-42.

100. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1269.
101. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1269-70.
102. Pirmoradi P, Roshan S, Nadeem SS. Neuropsychiatric disturbance after initiation of varenicline in a patient with a history of alcohol abuse and major depression. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Sep 1;65(17):1624-6.
103. Pumariega AJ, Nelson R, Rotenberg L. Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with a past history of depression. *CNS Spectr*. 2008 Jun;13(6):511-4.
104. Raidoo BM, Kutscher EC. Visual hallucinations associated with varenicline: A case report. *J Med Case Rep*. 2009 May 8;3:7560,1947-3-7560.
105. Liu ME, Tsai SJ, Yang ST. Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with schizoaffective disorder. *CNS Spectr*. 2009 Jul;14(7):346.
106. Morstad AE, Kutscher EC, Kennedy WK, Carnahan RM. Hypomania with agitation associated with varenicline use in bipolar II disorder. *Ann Pharmacother*. 2008 Feb;42(2):288-9.
107. Alhatem F, Black JE. Varenicline-induced mania in a bipolar patient. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Mar-Apr;32(2):117-8.
108. DiPaula BA, Thomas MD. Worsening psychosis induced by varenicline in a hospitalized psychiatric patient. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):852-7.
109. Ahmed AI. A manic episode in a 64-year-old man: An adverse effect of varenicline. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 Mar-Apr;33(2):200.e9,200.e11.
110. Schroeder SA. A 51-year-old woman with bipolar disorder who wants to quit smoking. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):522-31.
111. Popkin MK. Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. *Am J Psychiatry*. 2008 Jun;165(6):774.
112. Lyon GJ. Possible varenicline-induced paranoia and irritability in a patient with major depressive disorder, borderline personality disorder, and methamphetamine abuse in remission. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Dec;28(6):720-1.
113. Spirling LI, Stapleton JA, Sutherland G. Suicidal ideation and varenicline: A possible case of mistaken adverse drug reaction? *J Clin Psychiatry*. 2008 Nov;69(11):1834-5.
114. Karam-Hage M, Shah KR, Cinciripini PM. Addition of bupropion SR to varenicline alleviated depression and suicidal ideation: A case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2):10.4088/PCC.09100800blu.
115. Tavares AR, Volpe FM. Electroconvulsive therapy (ECT) effective for psychotic recrudescence and suicidality after varenicline adjunctive therapy for smoking cessation in a schizoaffective patient. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010 Sep;32(3):315-6.

116. Hussain S, Kayne E, Guwanardane N, Petrides G. Varenicline induced mania in a 51 year old patient without history of bipolar illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):1162-3.
117. Knibbs N, Tsoi DT. Varenicline induces manic relapse in bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 Nov-Dec;33(6):641.e1,641.e2.
118. Kutscher EC, Stanley M, Oehlke K. Chantix-induced mental status changes in a young healthy female. *S D Med*. 2009 May;62(5):193, 195.
119. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *Ann Pharmacother*. 2010 Sep;44(9):1389-94.
120. Kintz P, Evans J, Villain M, Cirimele V. Smoking cessation with varenicline: A suicidal fatality. *J Anal Toxicol*. 2009 Mar;33(2):118-20.
121. Forcen FE, Martinez FL, Moya AM. Varenicline precipitating psychosis in a patient with no previous psychiatric history: A case report of a spanish patient who was later diagnosed with paranoid personality disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012 Jan;5(4):221-3.
122. Laine P, Marttila J, Lindeman S. Hallucinations in the context of varenicline withdrawal. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):619-20.
123. May AC, Rose D. Varenicline withdrawal-induced delirium with psychosis. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):720-1.
124. Baran XY, Docherty JP. Rapid and sustained response to a single dose of sertraline in a patient with newly emergent depression during varenicline-assisted smoking cessation. *CNS Spectr*. 2010 Mar;15(3):148-51.
125. Francois D, Odom A, Kotbi N. A case of late-life onset mania during varenicline assisted smoking cessation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jun;26(6):658-9.
126. Cantrell M, Argo T, Haak L, Janney L. Adverse neuropsychiatric events associated with varenicline use in veterans: A case series. *Issues Ment Health Nurs*. 2012 Oct;33(10):665-9.
127. Evins AE, Goff DC. Varenicline treatment for smokers with schizophrenia: A case series. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;69(6):1016.
128. Medicines and healthcare products regulatory agency. varenicline: Drug analysis: June 2008 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085163>.
129. Health canada. canadian adverse reaction newsletter: Varenicline (chantix) and serious psychiatric reactions, april 2008 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v18n2-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n2-eng.php).
130. US FDA. drug safety information for healthcare professionals > early communication about an ongoing safety review of varenicline (marketed as chantix) 2007 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070765.htm>.

131. FDA issues public health advisory on chantix 2008 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116849.htm>.
132. Public health advisory: Important information on chantix (varenicline) 2008 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051136.htm>.
133. FDA requires new boxed warnings for the smoking cessation drugs chantix and zyban 2009 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm169988.htm>.
134. FDA requires new boxed warnings for the smoking cessation drugs chantix and zyban 2009 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm170906.htm>.
135. Information for healthcare professionals: Varenicline (marketed as chantix) and bupropion (marketed as zyban, wellbutrin, and generics) 2009 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm169986.htm>.
136. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: A pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction*. 2008 Jan;103(1):146-54.
137. McClure JB, Swan GE, Jack L, Catz SL, Zbikowski SM, McAfee TA, et al. Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *J Gen Intern Med*. 2009 May;24(5):563-9.
138. Kasliwal R, Wilton LV, Shakir SA. Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in england: Interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Saf*. 2009;32(6):499-507.
139. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: A cohort study based on data from the general practice research database. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3805.
140. 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 May;43(5):862-7.
141. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, et al. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):149-55.
142. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):289-301.

143. McClure JB, Swan GE, Catz SL, Jack L, Javitz H, McAfee T, et al. Smoking outcome by psychiatric history after behavioral and varenicline treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2010 Jun;38(4):394-402.
144. Campbell AR, Anderson KD. Mental health stability in veterans with posttraumatic stress disorder receiving varenicline. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Nov 1;67(21):1832-7.
145. SDI, vector one®: National (VONA) and total patient tracker (TPT). may 2006-july 2011. data extracted september 2011.
146. Garza D, Murphy M, Tseng LJ, Riordan HJ, Chatterjee A. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;69(11):1075-82.
147. Liu ME, Tsai SJ, Jeang SY, Peng SL, Wu SL, Chen MC, et al. Varenicline prevents affective and cognitive exacerbation during smoking abstinence in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011 Nov 30;190(1):79-84.
148. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltzberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*. 2011;6(11):e27016.
149. Harrison-Woolrych M, Ashton J. Psychiatric adverse events associated with varenicline: An intensive postmarketing prospective cohort study in new zealand. *Drug Saf*. 2011 Sep 1;34(9):763-72.
150. Foulds J, Russ C, Yu CR, Zou KH, Galaznik A, Franzon M, et al. Effect of varenicline on individual nicotine withdrawal symptoms: A combined analysis of eight randomized, placebo-controlled trials. *Nicotine Tob Res*. 2013 May 21.
151. Buggy Y, Cornelius V, Fogg C, Kasliwal R, Layton D, Shakir SA. Neuropsychiatric events with varenicline: A modified prescription-event monitoring study in general practice in england. *Drug Saf*. 2013 Jul;36(7):521-31.
152. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, 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 May;70(5):522-33.
153. Nahvi S, Wu B, Richter KP, Bernstein SL, Arnsten JH. Low incidence of adverse events following varenicline initiation among opioid dependent smokers with comorbid psychiatric illness. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jan 16.
154. Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Harmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: A systematic review of published reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Feb;33(1):55-62.
155. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, Graham DJ, Mosholder AD, Williams JR, et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the military health system. *Addiction*. 2013 Jan;108(1):203-10.
156. Meszaros ZS, Abdul-Malak Y, Dimmock JA, Wang D, Ajagbe TO, Batki SL. Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;33(2):243-7.



157. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17;159(6):390-400.
158. Ebbert JO, Wyatt KD, Zirakzadeh A, Burke MV, Hays J. Clinical utility of varenicline for smokers with medical and psychiatric comorbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:421-30.
159. Yousefi MK, Folsom TD, Fatemi SH. A review of varenicline's efficacy and tolerability in smoking cessation studies in subjects with schizophrenia. *J Addict Res Ther.* 2011 Dec 20;S4(1):3045.
160. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: A randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jul;24(7):1931-41.
161. 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 Jun;29(6):1040-56.
162. Wang C, Xiao D, Chan KP, Pothirat C, Garza D, Davies S. Varenicline for smoking cessation: A placebo-controlled, randomized study. *Respirology.* 2009 Apr;14(3):384-92.
163. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: A randomized trial. *Circulation.* 2010 Jan 19;121(2):221-9.
164. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB, Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther.* 2007 Jun;29(6):1027-39.
165. FDA drug safety communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of neuropsychiatric adverse events 2011 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>.
166. FDA drug safety podcast for healthcare professionals: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information 2011 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm266365.htm>.
167. Cerimele JM, Durango A. Does varenicline worsen psychiatric symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder? A review of published studies. *J Clin Psychiatry.* 2012 Aug;73(8):e1039-47.
168. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry.* 2013 Sep 13.
169. Kuehn BM. New reports examine psychiatric risks of varenicline for smoking cessation. *JAMA.* 2012 Jan 11;307(2):129-30.



170. Patterson F, Jepson C, Strasser AA, Loughhead J, Perkins KA, Gur RC, et al. Varenicline improves mood and cognition during smoking abstinence. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 15;65(2):144-9.
171. Pachas GN, Cather C, Pratt SA, Hoepfner B, Nino J, Carlini SV, et al. Varenicline for smoking cessation in schizophrenia: Safety and effectiveness in a 12-week, open-label trial. *J Dual Diagn*. 2012;8(2):117-25.
172. Ferry L, Johnston JA. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: Data from clinical trials and five years of postmarketing experience. *Int J Clin Pract*. 2003 Apr;57(3):224-30.
173. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1997 Oct 23;337(17):1195-202.
174. Paluck EC, McCormack JP, Ensom MH, Levine M, Soon JA, Fielding DW. Outcomes of bupropion therapy for smoking cessation during routine clinical use. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):185-90.
175. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1)(1):CD000031.
176. 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 Sep;53(9):1217-22.
177. Weinberger AH, Vessicchio JC, Sacco KA, Creedon CL, Chengappa KN, George TP. A preliminary study of sustained-release bupropion for smoking cessation in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Oct;28(5):584-7.
178. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res*. 2001 Nov;3(4):397-403.
179. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Jun;25(3):218-25.
180. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, Murphy SE. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Jul 15;76(2-3):353-6.
181. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002 Jul 1;52(1):53-61.
182. Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr;158(4):635-7.

183. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 1;63(11):1092-6.
184. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 May;196(5):346-53.
185. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry*. 1999 Feb;174:173-8.
186. Lerman C, Niaura R, Collins BN, Wileyto P, Audrain-McGovern J, Pinto A, et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav*. 2004 Dec;18(4):362-6.
187. Javelot H, Baratta A, Weiner L, Javelot T, Nonnenmacher C, Westphal JF, et al. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: A case of involuntary rechallenge. *Pharm World Sci*. 2009 Apr;31(2):238-40.
188. Neumann M, Livak V, Paul HW. Acute psychosis after administration of bupropion hydrochloride (zyban). *Psychiatr Prax*. 2004 Nov;31 Suppl 1:S140-1.
189. Javelot T, Javelot H, Baratta A, Weiner L, Messaoudi M, Lemoine P. Acute psychotic disorders related to bupropion: Review of the literature. *Encephale*. 2010 Dec;36(6):461-71.
190. US FDA. drug safety newsletter. varenicline and bupropion. volumen 2, number 1. 2009 [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafetyNewsletter/ucm107318.pdf>.
191. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD009329.
192. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD007253.
193. Zyban medication guide - ucm089835.pdf [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089835.pdf>.
194. Chantix label [Internet]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021928s0081bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021928s0081bl.pdf).
195. Questions and answers on the EMA's action regarding the safety on champix [Internet].; cited 9/20/2013]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/11/WC500010987.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500010987.pdf).
196. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association: Washington DC, USA; 2013.
197. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.

198. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
199. Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction.* 1993 Aug;88(8):1127-35.
200. Glover ED, Nilsson F, Westin A, Glover PN, Laflin MT, Persson B. Developmental history of the glover-nilsson smoking behavioral questionnaire. *Am J Health Behav.* 2005 Sep-Oct;29(5):443-55.
201. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital anxiety and depression (HAD) scale: Factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. *Br J Psychiatry.* 2001 Dec;179:540-4.
202. Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997 Jan;42(1):17-41.
203. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the spanish version of the hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Mar;107(3):216-21.
204. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. an updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77.
205. Gutiérrez L, Otero, L., del Amo, M., Ayesta FJ. Evaluación de una intervención para dejar de fumar en personas con enfermedad mental. *Revista Española de Salud Pública.* 2013;87.
206. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the clinical practice research datalink: Prospective cohort study. *BMJ.* 2013 Oct 11;347:f5704.
207. Hong A, Elrashidi M, Schroeder D, Ebbert J. Depressive symptoms among patients receiving varenicline and bupropion for smoking cessation. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2015;52:78-81.
208. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, Brown V, Engelmann J, Wetter D. 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):522-533.
209. Thomas K, Martin R, Knipe D, Higgins J, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h1109.
210. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck O C, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Sept.
211. Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Harmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: A systematic review of published reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):55-62.

212. FDA Drug Safety Communication: FDA updates label for stop smoking drug Chantix (varenicline) to include potential alcohol interaction, rare risk of seizures, and studies of side effects on mood, behavior, or thinking. Cited 3-9-15. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm436494.htm>

***ANEXOS***



## **ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Título del estudio: "NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LOS FUMADORES QUE ACUDEN A UNA CONSULTA DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA Y FACTORES RELACIONADOS"

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, padecen 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.

A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

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

Se conoce que los pacientes fumadores pueden presentar niveles más elevados de ansiedad/depresión que la población general y, sabiendo que entre las opciones terapéuticas para el abandono del tabaco contamos con fármacos que pudieran influir en esta situación, estamos realizando un estudio para determinar la influencia que los diferentes tratamientos para el abandono del tabaco pueden tener en los niveles de ansiedad/depresión de los pacientes fumadores que quieren abandonar este hábito y analizar la repercusión que esta circunstancia puede tener en el éxito de la terapia a la que se va a someter. 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, antecedentes de patología psiquiátrica) y necesitaremos que lea detenidamente y conteste unos cuestionarios 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 modificarán 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 de 18 años o más.

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

Los objetivos del estudio son determinar como varían los niveles de ansiedad y depresión que presentan los pacientes al inicio del programa de deshabituación durante el desarrollo del mismo y según el fármaco que se utiliza. Para ello no es necesario realizar ninguna prueba diagnóstica diferente a las empleadas en la consulta habitual con excepción de unos cuestionarios específicos para valorar ansiedad y depresión.

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 por participar en el estudio?**

Este estudio no comporta ningún riesgo para usted en cuanto se limita a recoger los datos de su situación previa al intento de abandono y su posterior evolución.

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

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por 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 registraran 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 Tf.....

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LOS FUMADORES QUE ACUDEN A UNA CONSULTA DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA Y FACTORES RELACIONADOS”**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Yo, \_\_\_\_\_

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 “NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LOS FUMADORES QUE ACUDEN A UNA CONSULTA DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA Y FACTORES RELACIONADOS”.

Me he entrevistado con la investigadora doña Virginia Almadana Pacheco y comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo igualmente que puedo abandonar el estudio:

- a) Cuando quiera.
- b) Sin tener que dar explicaciones ni exponer mis motivos.
- c) Sin que ello repercuta en manera alguna en mi asistencia médica.

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

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

FDO:

**ANEXO 2. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO**

Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

D<sup>a</sup> CARMEN NAVARRO BUSTOS, COMO PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL ÁREA HOSPITALARIA VIRGEN MACARENA DE SEVILLA,

CERTIFICA:

Que esta Comisión en sesión celebrada el 19 de diciembre de 2008 ha evaluado y aprobado el estudio titulado " Niveles de ansiedad y depresión en los fumadores que acuden a una consulta de deshabituación tabáquica y factores relacionados " presentado por la Dra. Virginia Almadana Pacheco FEA del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena

Y para que conste firmo el presente documento en Sevilla, a 19 de diciembre de 2008

Fdo. Carmen Navarro Bustos

AREA HOSPITALARIA "VIRGEN MACARENA"  
Avda. Dr. Fedriani, nº 3  
41071 SEVILLA

Mod. 002-224

**ANEXO 3. 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, y 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.

Puntuaciones mayores o igual a 11: problema clínico; puntuaciones entre 0 y 7: normal; puntuaciones entre 8 y 10 se consideran casos dudosos.

## ANEXO 4. TEST DE FAGÉRSTROM 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?	
◦ Si. ....	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?	
▪ Si. ....	1
▪ No. ....	0
6. ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que pasar la mayor parte del día en cama?	
▪ Si. ....	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 5. TEST DE RICHMOND**

- |   |   |
|---|---|
| 1. ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?                     |   |
| ◦ Si.....   | 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 dos 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 6. TEST DE GLOVER-NILSSON**

¿Cuánto valora lo siguiente? (preguntas 1 a 3) Por favor, seleccione la respuesta haciendo un círculo en el lugar indicado 0, nada en absoluto; 1, algo; 2, moderadamente; 3, mucho; 4, muchísimo

- |  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. Mi hábito de fumar es muy importante para mí  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Juego y manipulo el cigarrillo como parte del ritual del hábito de fumar  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Juego y manipulo el paquete de tabaco como ritual   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Cuánto valora lo siguiente? (preguntas 4 a 18) Por favor, seleccione la respuesta haciendo un círculo en el lugar indicado 0, nunca; 1, raramente; 2, a veces; 3, a menudo; 4, siempre    |   |   |   |   |   |
| 4. ¿Ocupa sus manos y dedos para evitar el tabaco?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ¿Suele ponerse algo en la boca para evitar fumar?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. ¿Se recompensa a sí mismo con un cigarrillo tras una tarea?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. ¿Se angustia cuando se queda sin cigarrillos o no consigue encontrar el paquete de tabaco?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Cuando no tiene tabaco, ¿le resulta difícil concentrarse y realizar cualquier tarea?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Cuando se halla en un lugar en el que está prohibido fumar ¿juega con su cigarrillo o paquete?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. ¿Algunos lugares o circunstancias le incitan a fumar: su sillón favorito, sofá, habitación, coche o la bebida (alcohol, café, etc.)?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. ¿Se encuentra a menudo encendiendo un cigarrillo por rutina, sin desearlo realmente?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. ¿Le ayuda a reducir el estrés el tener un cigarrillo en las manos, aunque sea sin encenderlo?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. ¿A menudo se coloca cigarrillos sin encender u otros objetos en la boca (bolígrafos, palillos, chicles, etc.) y los chupa para relajarse del estrés, la tensión, la frustración, etc.? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. ¿Parte de su placer de fumar procede del ritual que supone encender un cigarrillo?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. ¿Parte del placer del tabaco consiste en mirar el humo cuando lo inhala?   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. ¿Enciende alguna vez un cigarrillo sin darse cuenta de que ya tiene uno encendido en el cenicero?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Cuando está solo en un restaurante, parada de autobús, fiesta, etc., ¿se siente más seguro, a salvo o más confiado con un cigarrillo en las manos?                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. ¿Suele encender un cigarrillo si sus amigos lo hacen?  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Preguntas 1, 6, 7 y 8 miden dependencia psicológica, las preguntas 17 y 18 miden dependencia social, y las preguntas 2 a 5 y 9 a 16 miden dependencia gestual

**ANEXO 7. CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA**

1. Deseo intenso de fumar

2. Nerviosismo, ansiedad

3. Irritabilidad, enfado

4. Mareo

5. Dificultad de concentración

6. Cansancio

7. Trastornos digestivos

8. Cefaleas

9. Irritación de garganta

10. Aumento de apetito

11. Depresión

12. Somnolencia, insomnio

Cada pregunta se puntúa del 0 al 3: 0: Nada, 1: leve, 2: moderado, 3: grave.

Resultados: puntuación total/12: valor comprendido entre el 0 y el 3.

0: no síndrome de abstinencia

1: síndrome de abstinencia leve, 2: moderado, 3: grave