

UNIVERSIDAD DE SEVILLA.
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



TESIS DOCTORAL:

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON VARENICLINA A
BAJAS DOSIS VS ESTÁNDAR, AMBAS EN PAUTAS
CORTAS, EN LA TASA DE ABSTINENCIA TABÁQUICA,
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y EFECTOS
ADVERSOS.**

Autora: Natalia Fouz Rosón.

Director: Teodoro Montemayor Rubio.

Tutor: Jesús Rodríguez Baño.

Sevilla, 27 de julio de 2016.

D. TEODORO MONTEMAYOR RUBIO, Doctor en Medicina y

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

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis vs estándar, ambas en pautas cortas, en la tasa de abstinencia tabáquica, adherencia al tratamiento y efectos adversos.”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. NATALIA FOUZ ROSÓN, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al 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 27 de julio de 2016.

Fdo.: Dr. Teodoro Montemayor Rubio

Fdo.: Prof. Dr. Jesús Rodríguez Baño

AGRADECIMIENTOS:

Gracias al Dr. Teodoro Montemayor Rubio, director de esta tesis, por su apoyo en este camino y por ofrecerme la oportunidad de iniciar este trabajo. Mil gracias por confiar siempre en mí. Como Jefe de Servicio y neumólogo especializado en la deshabituación tabáquica, el Dr. Montemayor ha contribuido a la concepción y diseño de este estudio y al reclutamiento de pacientes.

Gracias a nuestra psicóloga especializada, Soledad Montserrat García, que ha intervenido en las revisiones periódicas de los pacientes y soporte cognitivo-conductual.

Gracias al Dr. Juan Polo Padillo, estadístico del Hospital Universitario Virgen Macarena y Profesor Titular de la Universidad de Sevilla, por su ayuda para el análisis estadístico e interpretación de datos.

Gracias a mis grandes compañeros y amigos del Hospital Macarena, por formar parte de estos años tan importantes para mi carrera y formación como residente y como persona. Hemos vivido juntos momentos muy especiales, cada uno aporta su granito de arena a un gran equipo y me siento muy afortunada de haberme formado con ellos en Sevilla. Nunca olvidaré ese vídeo de despedida como residente... No podría haber llorado más al verlo. Un millón de gracias.

Gracias a mi familia y amigos, que aunque algunos estén lejos, en Galicia o Barcelona, los siento siempre presentes para dar una palabra de ánimo en los momentos difíciles, además de compartir éxitos y alegrías.

Y en especial, gracias a Eduardo. El venir a Sevilla me ha dado la oportunidad de encontrarte. Supongo que si el “destino” existe, este era el mío. Mil gracias por apoyarme siempre en los momentos de incertidumbre y hacerme crecer cada día. Mi vida es infinitamente feliz a tu lado.

ÍNDICE:

- ÍNDICE DE CONTENIDOS

- ÍNDICE DE FIGURAS

- ÍNDICE DE TABLAS

- ANEXOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1. 1. Estado actual del tema	17
1.2. Diagnóstico del tabaquismo.....	19
1.3. Tratamiento del tabaquismo	19
1. 3. 1. <i>Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)</i>	20
1. 3. 2. <i>Bupropion</i>	20
1. 3. 3. <i>Vareniclina</i>	22
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	28
2.1. Hipótesis	28
2.2. Objetivos.....	28
3. MATERIAL Y MÉTODOS	32
3.1. Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión.....	32
3.2. Programa para el abandono del tabaco	32
3.3. Comorbilidades.....	35
3.4. Variables analizadas, cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico	36
3.5. Aprobación del Comité Ético	37
3.6. Agencias financiadoras.....	37
3.7. Conflictos de intereses.....	37
4. RESULTADOS	41
4.1. Características de los grupos	41
4.2. Tasas de abstinencia	41
4.3. Adherencia al tratamiento.....	41
4.4. Efectos secundarios	42
4.5. Comorbilidades y análisis por subgrupos tras un año de seguimiento	43
5. DISCUSIÓN.....	48
5.1. Hallazgos del estudio.....	48
5.2. Evidencia en la literatura del uso de dosis bajas de Vareniclina.....	48
5.3. Tasas de abstinencia y adherencia al tratamiento.....	51
5.4. Efectos secundarios	53
5.5. Comorbilidades.....	53
5.6. Limitaciones del estudio.....	55
5.7. Coste del tratamiento	55

6. CONCLUSIONES.....	60
7. RESUMEN.....	64
8. BIBLIOGRAFÍA.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1. CRONOGRAMA DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO 81

**FIGURA 2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN RELACIÓN CON
ABSTINENCIA A LOS 3 MESES Y A UN AÑO 82**

ÍNDICE DE TABLAS:

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN INCLUIDA EN EL ESTUDIO.....	86
TABLA 2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO SEGÚN PAUTAS	87
TABLA 3. EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN ADHERENCIA Y PAUTAS	88
TABLA 4. SUBGRUPOS SEGÚN COMORBILIDADES.....	89

ANEXOS:

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	93
ANEXO 2. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO	104
ANEXO 3. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD/DEPRESIÓN (HADS)	105
ANEXO 4. TEST DE FAGERSTRÖM SIMPLIFICADO	109
ANEXO 5. TEST DE GLOVER-NILSSON	111
ANEXO 6. TEST DE RICHMOND	114
ANEXO 7. CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA	116

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1. 1. Estado actual del tema:

El consumo de tabaco continúa siendo el mayor riesgo evitable para la salud pública en la Unión Europea y a nivel mundial, lo que se refleja en los resultados del Eurobarómetro de 2015 (1)(2) y del previo de 2012 (3). Existe un aumento evidente del riesgo de sufrir, sobre todo, enfermedades crónicas respiratorias y cardiovasculares, así como diversos tipos de cáncer, principalmente de pulmón (4). Se estiman en torno a unos 5 millones de muertes anuales en el mundo por causas directamente relacionadas con el tabaco. Prácticamente la mitad de los fumadores fallecen prematuramente, reduciéndose su esperanza de vida una media de 14 años (5).

Desde 2003, se han realizado encuestas periódicas para evaluar la prevalencia de tabaquismo entre los ciudadanos europeos, la exposición al humo del tabaco en lugares públicos, las motivaciones para fumar y las medidas para ayudar a reducir el consumo. Además, en la última encuesta, el Eurobarómetro de 2015 (1)(2), también se trata el tema de los cigarrillos electrónicos.

En el Eurobarómetro de 2015 se observó una disminución en el consumo respecto a la encuesta previa, con una prevalencia de tabaquismo en Europa de un 26 %, frente al 28 % en 2012. Un 20 % de los encuestados eran exfumadores y un 54 % nunca habían fumado.

Los países con mayor prevalencia eran Grecia (38 %), Bulgaria (35 %), Croacia (33 %) y Francia (32 %). La menor prevalencia se observó en Suecia (11 %). En España, un 29

% eran fumadores según el Eurobarómetro de 2015, un porcentaje ligeramente mayor que la media europea y habiendo mejorado respecto al 33 % constatado en el Eurobarómetro de 2012; sin embargo, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud en España de 2011-2012, este porcentaje era del 24 % (6). Inicialmente, la prevalencia de tabaquismo era mayor en hombres que en mujeres, pero desde la década de los 80, ambas se han ido aproximando (7).

En los últimos años, con el auge de las políticas antitabaco, se han llevado a cabo diversas medidas para reducir el consumo (7): el aumento de los impuestos del tabaco, nuevas normativas para prohibir fumar en lugares públicos, la restricción de la publicidad de las compañías tabacaleras, la promoción de campañas antitabaco con fotografías informativas sobre las consecuencias negativas del tabaco sobre la salud (8), etc.

La finalidad de estas medidas es proteger a la población de los efectos nocivos del tabaco (9), prevenir el comienzo del hábito tabáquico, sobre todo en los jóvenes, (10) y ayudar a los fumadores a dejarlo.

Un 59 % de los fumadores encuestados en Europa había intentado dejar de fumar en algún momento (11) y un 65 % lo había intentado sin ayuda; sin embargo, el grado de éxito en el abandono en fumadores que lo intentan por su cuenta es muy escaso (5 %) (12)(13). Sólo un 20 % consiguió dejar el tabaco por completo, encontrándose en España cifras muy similares a la media europea (2). Las tasas de abstinencia mejoran ostensiblemente asociando tratamiento farmacológico y cognitivo-conductual (14).

El hecho de que el tabaquismo sea el mayor factor de riesgo evitable para la salud pública, hace necesaria la implementación de políticas antitabaco por parte del gobierno y la creación de consultas especializadas (15)(16) y unidades de tabaquismo en los hospitales (17), para poder ofrecer a los fumadores todas las alternativas de tratamiento eficaces para lograr el abandono del tabaco (18).

1.2. Diagnóstico del tabaquismo:

El tabaquismo se considera una enfermedad crónica, que requiere múltiples intervenciones por parte de los servicios sanitarios especializados (19), para conseguir motivar a los fumadores para dejar de fumar (20).

En el diagnóstico especializado del tabaquismo (21) debe valorarse primero en qué fase de abandono del tabaco se encuentra el fumador, recoger la historia clínica y tabáquica, los test de motivación para dejar de fumar, los test de dependencia de la nicotina y de dependencia psicológico-conductual, así como evaluar el entorno social en que se encuentra el fumador y el diagnóstico del síndrome de abstinencia.

La dependencia del tabaco resulta compleja de tratar (22)(23) debido a que intervienen diversos factores sociales y psicológicos, además de la propia adicción farmacológica a la nicotina.

1.3. Tratamiento del tabaquismo:

Es necesario proporcionar a los fumadores el tratamiento que mejor se adapte a sus necesidades y características personales, individualizando en cada caso, según las

opciones terapéuticas disponibles (24)(25). En esto se basa el llamado “Tratamiento Multicomponente del Tabaquismo” (TMT) (20)(26) que integra técnicas psicológicas y farmacológicas para una mayor eficacia (27). La terapia farmacológica controla el síndrome de abstinencia, mientras que la cognitivo-conductual ayuda a afrontar situaciones de riesgo y prevenir recaídas. Se trata de un programa intensivo, con múltiples sesiones, de larga duración y realizado por diversos profesionales (15)(14)(28).

Gracias a los avances de los últimos años, se dispone de varias alternativas farmacológicas en el abordaje del tabaquismo (29)(30)(31). Los fármacos de primera línea, de acuerdo con las guías actuales (32)(20)(33)(34), son: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) en sus distintas formas de administración (parches, chicles, comprimidos, spray nasal e inhalador bucal), Bupropion y Vareniclina.

1. 3. 1. Terapia sustitutiva con nicotina (TSN):

La terapia de reemplazo de la nicotina se basa en la administración de nicotina por una vía distinta a la del consumo de cigarrillos en una cantidad suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente para crear dependencia (35). Puede combinarse con Vareniclina para una mayor eficacia (36)(37).

1. 3. 2. Bupropion:

Bupropion es el primer tratamiento farmacológico no nicotínico para la dependencia tabáquica (38). Se trata de un antidepresivo monocíclico, que se introdujo por primera vez en los Estados Unidos para tratar el tabaquismo, aprobado por la Food and Drug

Administration (FDA) en 1997 (39), tras observarse que pacientes depresivos que tomaban el fármaco habían disminuido el consumo del tabaco (40)(41).

El National Health Service (NHS) del Reino Unido y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizaron Bupropion de liberación controlada (sustained release, [SR]) en el año 2000. En 2002, El National Institute for Clinical Excellence (NICE) confirmó su eficacia y seguridad (42).

El efecto del Bupropion para dejar de fumar parece ser independiente de su efecto antidepressivo (43). Actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) bloqueando la recaptación de dopamina y noradrenalina, a nivel del encéfalo, sobre el centro de recompensa, de manera similar a la nicotina, funcionando como antagonista no competitivo del receptor nicotínico (44)(45).

Los efectos adversos más frecuentes son insomnio y boca seca, aunque suelen ser leves y transitorios, resolviéndose espontáneamente en poco tiempo (46)(47)(44); también son frecuentes las cefaleas, inquietud, náuseas, erupción cutánea y urticaria. El efecto secundario más grave son las convulsiones, con lo que se contraindica en pacientes con riesgo de sufrirlas.

El comienzo del tratamiento con Bupropion debe ser 1 o 2 semanas antes de dejar de fumar (20). La posología se debe iniciar con 150 mg por la mañana durante 6 días, aumentando a partir del 7º día a 150 mg 2 veces al día, siendo esta la dosis máxima (300 mg al día en total). El tratamiento se continúa entre 7 y 12 semanas, aunque en España habitualmente es entre 7 y 9 semanas. En algunos casos, se pueden recomendar

tratamientos más prolongados o bien combinar Bupropion con Vareniclina, en pacientes con gran dependencia (48).

1. 3. 3. Vareniclina:

Vareniclina es un fármaco para ayudar al abandono del tabaco, autorizado en España en 2006 y comercializado un año después, cuya eficacia y seguridad han sido probadas frente a placebo y Bupropion y posteriormente reafirmadas en múltiples trabajos (49)(50)(51)(52)(53)(54). Vareniclina y Bupropion han demostrado una mejora en la tasa de abstinencia tanto a corto como a largo plazo (55), demostrándose que Vareniclina es el fármaco con las tasas de éxito más elevadas (56)(57). Actúa como agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ (58).

La pauta estándar en España es de 1 mg dos veces al día, con una semana inicial de titulación de dosis. Se observa una menor incidencia de efectos secundarios tanto al aumentar la dosis de forma paulatina (50), como con la administración de la dosis en 2 veces al día (59).

Los efectos adversos suelen ser gastrointestinales (sobre todo náuseas), también insomnio, pesadillas (60), cefalea o cambios de humor, aunque no suelen ser causa de abandono (50). En varios estudios se ha evaluado la seguridad del fármaco a dosis más elevada con buena tolerancia (50)(61)(62), aunque recientemente se ha demostrado la poca eficacia de aumentar la dosis en los que no respondían con la dosis habitual (63).

El tratamiento completo recomendado es de 12 semanas, según la ficha técnica del medicamento. Existen pocos estudios respecto a otro tipo de pautas de duración. Se han

propuesto pautas más largas, hasta de 6 meses, con tasas mayores de abstinencia (64)(65). Con pautas de menos de 5 semanas de cumplimentación, se vio que empeoraban mucho los resultados (66). La utilización de bajas dosis frente a dosis estándar ha sido menos estudiada, existiendo sólo 3 trabajos con duración de 7 a 12 semanas (49)(67)(68), con sesgos y diferencias no desdeñables y con ventajas escasas para la dosis estándar en 2 de ellos (49)(67), contrabalanceadas por menores efectos secundarios con la dosis baja.

La cumplimentación de la toma de la medicación es otro problema. En estudios de dispensación (registros de farmacia) en Nueva Zelanda, el tiempo de utilización del fármaco más frecuente (en el 38 % de los casos) era tan sólo de 14 días (un envase) (69). Igualmente se ha descrito una suspensión prematura de Vareniclina en el 59 % de los casos, cayendo a menos de la mitad los resultados de abstinencia (70). En otros casos, las cifras han oscilado del 38 % al 50 % (70)(71) conllevando esto, en muchas ocasiones, la recaída en el hábito tabáquico (70)(71)(72)(73)(74). Se ha visto como los efectos secundarios pueden ser un factor determinante de la interrupción del tratamiento (75)(76) y, por tanto, sería importante determinar si dosis más bajas podrían mejorar esta situación.

Es frecuente la mala adherencia por motivos económicos (69)(77)(78)(79) y en España no está financiado por el Sistema Sanitario Público. Recientemente en Holanda y en Estados Unidos demostraron como los resultados mejoraban claramente cuando el fármaco pasaba a ser financiado por el estado tras un periodo de suspensión (80)(81).

En la vida real es un hecho que la mayoría de los pacientes toman la medicación mucho menos tiempo del aconsejado y que la cumplimentación es mala, por causas económicas, motivacionales o por efectos secundarios. Recientemente, en nuestra Unidad, se han empleado pautas más cortas de 8 semanas con Vareniclina y Bupropion con buenos resultados (82).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

2.1. Hipótesis:

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

2.2. Objetivos:

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

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

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1. Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión:

Utilizamos un estudio aleatorizado prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que acudieron a la consulta especializada de la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla a lo largo de un año, desde diciembre de 2013 hasta noviembre de 2014. Los criterios de inclusión comprendieron: ser fumador con un índice de consumo acumulado tabáquico (ICAT) \geq a 10 paquetes / año, tener una edad comprendida entre 20 y 80 años y aceptar iniciar el programa de deshabituación tabáquica de la Unidad mediante firma de consentimiento informado (anexo 1). Los criterios de exclusión fueron: enfermedad neoplásica avanzada, enfermedad renal crónica avanzada, embarazo, lactancia o estar en programa de fertilidad. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Macarena en noviembre de 2013 (anexo 2).

3.2. Programa para el abandono del tabaco:

El programa llevado a cabo en la Unidad combinó el tratamiento farmacológico con Vareniclina y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual. Constó de una visita basal y 4 revisiones durante los 3 primeros meses: a los 15 días, al primero, al segundo y al tercer mes. Posteriormente, se revisaron a los 6 meses y al año, tal y como se refleja en el cronograma del estudio (figura 1).

En la primera visita, el neumólogo realizó una historia clínica completa, incluyendo comorbilidades, como factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, Diabetes

Mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, obesidad), otra patología respiratoria (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apneas-hipopneas del sueño, asma), así como patología psiquiátrica y consumo de otras drogas. Recogió la historia tabáquica detallada (consumo acumulado, intentos previos de abandono, empleo de tratamiento farmacológico para síndrome de abstinencia con anterioridad y causas de recaída).

También valoró los test de dependencia y motivación para dejar de fumar (Fagerström y Richmond, respectivamente) y el test de ansiedad y depresión con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), cuyo rango de puntuación es de 0 a 21 para cada subescala, considerándose valores ≥ 11 como problema clínico, ≥ 8 como posible problema clínico y ≤ 7 como normal (anexo 3) (83). El test de Fagerström indica el grado de dependencia de la nicotina (dependencia baja: de 0 a 2 puntos, media: de 3 a 5 puntos, fuerte: de 6 a 7 puntos y muy fuerte: de 8 a 10 puntos) (84). El test de Fagerström simplificado indica dependencia baja de 0 a 3 puntos, dependencia moderada de 4 a 7 y dependencia alta de 8 a 11 (anexo 4). El test de Glover-Nilsson valora la dependencia psicológica, social y gestual (anexo 5). El test de Richmond valora la motivación para dejar de fumar (motivación máxima: de 7 a 10 puntos, moderada: de 4 a 6 puntos, baja: ≤ 3 puntos) (anexo 6) (85).

Asimismo, se llevó a cabo la aleatorización de los pacientes a una de las 2 pautas:

- Pauta A: Vareniclina a dosis de 1 mg / 12 horas durante 8 semanas:
 - 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 las 8 semanas de tratamiento.

- Pauta B: Vareniclina a dosis de 0,5 mg / 12 horas durante 8 semanas:

- 0,5 mg / día durante 3 días.

- 0,5 mg / 12 horas desde el 4º día hasta completar las 8 semanas de tratamiento.

En todos los casos se propuso un día para dejar de fumar (el día 10 tras el inicio del tratamiento) y se recomendó un consumo decreciente de cigarrillos hasta llegar al cese total del consumo. A partir de este punto y sólo durante los primeros días, como mecanismo de rescate puntual, se permitió el uso de una cantidad limitada de chicles de nicotina de 2 mg. Estas instrucciones se proporcionaron por escrito a los pacientes.

La valoración clínica y psicológica fue llevada a cabo, en cada caso, por un único profesional, para evitar el sesgo que pudiera producir la interpretación por profesionales diversos. La psicóloga de la Unidad llevó a cabo la terapia cognitivo-conductual, mediante entrevista psicológica, realizando una valoración de hábitos conductuales y facilitando a los pacientes técnicas y estrategias necesarias para afrontar y superar situaciones de riesgo y dificultades planteadas durante el abandono del tabaco, así como entregando documentación de apoyo (consejos para mantener la abstinencia tabáquica, guía práctica para dejar de fumar, consejos básicos para hacer más fácil dejar de fumar, consejos para una correcta alimentación e hidratación, uso correcto de chicles de nicotina).

Además, se empleó la medición de monóxido de carbono espirado (CO espirado) por cooximetría, tanto en la primera visita, como en las posteriores, para el seguimiento de

los pacientes y control de la abstinencia tabáquica. Se empleó un cooxímetro tipo Micro-Smokerlyzer (Modelo Micro CO, marca Micro Medical Limited, Kent, Reino Unido). Este es un test de bajo coste y fácil disponibilidad en la práctica clínica diaria, para precisar si el paciente ha consumido su último cigarrillo hace poco tiempo, así como la concentración mayor o menor según el número de cigarrillos fumados al día, determinando, mediante espectrofotometría, la pérdida de la capacidad de oxigenación de la hemoglobina, mediante el CO espirado en el aire del individuo, medido en partes por millón (ppm). En la primera visita se tomó como referencia dentro de cada paciente el valor del CO espirado al inicio, comparándolo con la disminución en sucesivas revisiones, importándonos sobre todo el valor a los 3 meses para confirmar la abstinencia tabáquica. En función de los valores obtenidos se catalogó a los pacientes como: no fumador: < 6 partes por millón (ppm) o fumador: 10 o más ppm; valores de entre 6 y 10 ppm se corresponderían con fumadores esporádicos.

Se evaluó también el síndrome de abstinencia mediante cuestionario específico (anexo 7) y los posibles problemas relacionados con la medicación.

3.3. Comorbilidades:

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

3.4. Variables analizadas, cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico:

La variable principal del estudio fue la tasa de abstinencia. Las variables secundarias fueron la adherencia al tratamiento y los efectos secundarios.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el paquete estadístico nQuery Advisor versión 4.0 (Elashoff, Dixon, Crede y Fotheringham, 2000, Estados Unidos), observándose que se necesitaban 471 pacientes para conseguir una potencia del 97 % con un nivel de significación α de 0,5.

Los datos se analizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 23.0 (2015, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Se valoró la distribución normal de las variables a estudio. Las variables cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar, se compararon mediante t de Student, en caso de seguir una distribución normal; de lo contrario, mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. En cuanto a las variables cualitativas, se expresaron en porcentajes y se compararon mediante Chi-cuadrado o, si no seguían una distribución normal, mediante el test no paramétrico de Fisher. Para la correlación entre variables de distribución normal, se utilizó el test de correlación de Pearson; para las variables de distribución no normal, el coeficiente de correlación de Spearman. Las variables con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante se incluyeron en modelos de análisis multivariante, mediante regresión de Cox. El nivel mínimo de significación estadística fue $p < 0,05$. La estimación puntual se complementó con una estimación por intervalos de confianza del 97 %.

3.5. Aprobación del Comité Ético:

El presente estudio sigue las normas nacionales e internacionales en relación a los aspectos éticos para la investigación médica en seres humanos (Declaración de Helsinki y Tokio). Conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD), se garantiza la confidencialidad de las personas y sus datos utilizados en esta investigación. Este estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena (anexo 2). Todos los pacientes han participado en el estudio mediante consentimiento informado (anexo 1).

3.6. Agencias financiadoras:

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

3.7. Conflictos de intereses:

No se declaran.

RESULTADOS

4. RESULTADOS:

4.1. Características de los grupos:

Fueron aleatorizados 484 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (245 en la pauta A y 239 en la pauta B), sin diferencias significativas respecto a las características generales entre grupos (tabla 1). Las pérdidas fueron sólo de 7 pacientes a lo largo del estudio, componiéndose la muestra de 480 pacientes a los 3 meses y de 477 pacientes al año.

4.2. Tasas de abstinencia:

La tasa de abstinencia a los 3 meses fue del 54,2 % (260 pacientes) y al año del 47,2 % (225 pacientes). En el grupo A fue del 54,1 % y 47,3 % a los 3 y 12 meses respectivamente y del 54,2 % y 47 % en el grupo B, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0,592$ a los 3 meses y $p=0,513$ al año, figura 2). La abstinencia se valoró con la medición del CO espirado y al año fue de $4,45 \pm 4,43$ en la pauta A y $3,92 \pm 1,83$ en la pauta B.

4.3. Adherencia al tratamiento:

Más de la mitad (54,6 %) de los pacientes realizó el tratamiento tal y como le fue prescrito (figura 2); de éstos, un 89,7 % a los 3 meses y un 78,4 % al año dejó de fumar. Un 13,3 % cumplió de forma parcial las indicaciones de tratamiento; en este grupo, la tasa de abstinencia a los 3 meses fue de un 25 % y 28,1 % al año. Poco menos de un tercio (32,1 %) de los pacientes no llegó a tomar la medicación, por motivos

económicos (49,3 %) u otros (50,7 %); la tasa de abstinencia dentro de este grupo fue de un 6 % y 2,6 % a los 3 meses y al año.

Independientemente de la pauta empleada, la adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos (tabla 2, $p=0,649$). Aunque en ninguno de los casos se observaron diferencias estadísticamente significativas, un porcentaje ligeramente mayor de pacientes completó el programa en la pauta B de menor dosis (56,4 % frente al 52,9 %).

4.4. Efectos secundarios:

El 15,6 % de los pacientes que cumplió el tratamiento presentó algún efecto secundario, siendo la gran mayoría de carácter leve o moderado (tabla 3). Los efectos secundarios recogidos fueron: molestias gastrointestinales, sobre todo náuseas, siendo éste el más frecuente (9,2 % de los pacientes que siguieron el tratamiento), así como alteraciones del sueño / pesadillas (4,3 %) y cefaleas (2,1 %).

De manera global, dentro de los 326 pacientes que tomaron medicación (adherencia total y adherencia parcial) se observó una incidencia de efectos secundarios ligeramente mayor con la pauta A de 1 mg, siendo de un 19,3 % (31 pacientes) frente a un 12,1 % (20 pacientes) en la pauta B, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,171$).

Los fumadores con una adherencia parcial, presentaron una incidencia de efectos secundarios prácticamente del doble que los que tuvieron una adherencia total (parcial 28,1 % vs total 12,6 %, $p=0,04$). La incidencia de náuseas también tendía a ser más elevada en este grupo (parcial 20,3 % vs total 6,5 %, $p=0,071$).

En el grupo de adherencia total, se observó una tendencia a más efectos secundarios con la pauta A (16,3 %) vs pauta B (9 %), $p=0,092$, aunque en ambos la incidencia de eventos fue muy moderada.

4.5. Comorbilidades y análisis por subgrupos tras un año de seguimiento:

Se analizaron datos de subgrupos de pacientes con patologías específicas (tabla 4), para ver cómo podrían influir las comorbilidades. El tener SAHS, obesidad, patología cardiovascular, otras patologías psiquiátricas o adicción a drogas no influyó en los resultados, ni globalmente ni con las diferentes pautas.

Los pacientes con síndrome metabólico (27 pacientes) presentaron mejores tasas de abstinencia que los que no presentaban esta comorbilidad (74,1 % vs 42,3 %, $p=0,01$).

Los pacientes con EPOC también dejaron de fumar significativamente más que los que no tenían esta patología (52,8 % vs un 44,3 %, $p=0,049$). Sin embargo, el tener asma bronquial suponía más dificultad a la hora de dejar de fumar (26,8 % vs 49,1 %, $p=0,005$).

Respecto a las 2 pautas, los que presentaban síndrome metabólico respondían mejor a la dosis estándar (80 % vs 66,7 % con la dosis reducida, $p=0,002$). Los pacientes EPOC presentaban una tendencia a mejores resultados también con la pauta estándar (55,7 % vs 50 % con la dosis reducida, $p=0,082$) aunque no significativa.

Igualmente, en este estudio, de los 109 pacientes que estaban previamente diagnosticados de ansiedad-depresión, un 41,3 % dejó de fumar ($p=0,154$),

observándose una tendencia a una mejor abstinencia con la dosis reducida (44,3 % vs 37,5 % con dosis estándar, $p=0,094$) aunque de nuevo no significativa.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

5.1. Hallazgos del estudio:

Este trabajo demuestra la eficacia de Vareniclina para dejar de fumar, a bajas dosis y menor duración que los programas estándar, consiguiendo similares tasas de abstinencia, así como de adherencia al tratamiento y efectos adversos.

Es el primer trabajo sobre un programa con dosis bajas y 8 semanas de duración, que puede ser un equilibrio aceptable entre eficacia (pautas de más de 5 semanas) (66) y la baja adherencia en los programas habituales de 12 semanas (23).

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

El uso de Vareniclina a baja dosis vs estándar sólo se ha estudiado en 4 trabajos (49)(50)(67)(68) incluidos en el metaanálisis de la Cochrane de 2012 (22). De éstos, uno adaptaba individualmente la dosis según la tolerancia de las náuseas (50); los otros 3 eran similares al nuestro, aunque en uno de ellos la duración era de 7 semanas (67) y en los otros 2, de 12 semanas (49)(68). Aunque concluían un pequeño aumento de abstinencia con la dosis estándar, el ratio de riesgo (RR) era tan sólo de 1,1 y 1,21 en 2 de ellos (49)(68). Encontraron una reducción del craving y síntomas de abstinencia con la dosis estándar, pero también una mayor incidencia de efectos secundarios, lo que contrabalancearía sus beneficios.

Estos 4 estudios, que incluyeron 1272 pacientes en total, evaluaron dosis bajas de Vareniclina, con el objetivo de mantener la eficacia del fármaco e intentar minimizar los efectos adversos:

- *Nides 2006* (67): 0,3 mg una vez al día vs 1 mg 1 o 2 veces al día, durante 7 semanas, incluyendo un grupo de tratamiento con Bupropion.
- *Oncken 2006* (49): 0,5 mg cada 12 horas vs 1 mg cada 12 horas con y sin titulación de dosis, durante 12 semanas.
- *Nakamura 2007* (68): 0,25 mg cada 12 horas vs 0,5 mg cada 12 horas vs 1 mg cada 12 horas, durante 12 semanas.
- *Niaura 2008* (50): 0,5 mg entre 1 y 4 veces al día (autorregulando la dosis en éste último por los propios pacientes, con una media de 1,35 mg al día) durante 12 semanas.

Cuando los pacientes decidían ellos mismos la dosis tolerada, se redujo mucho la incidencia de náuseas. También la titulación de la dosis afectó a la incidencia y severidad con la que aparecieron náuseas en estos pacientes (desde un 16,3 % con baja dosis titulada hasta un 41,9 % con dosis normal no titulada). Se observó una relación dosis respuesta, oscilando entre un 7,2 % con dosis de 0,25 mg, 17,5 % con 0,3 mg, hasta 24,4 % - 52 % con dosis estándar. Donde se observó un claro beneficio con la dosis estándar fue en la reducción de los síntomas de abstinencia del tabaco.

En el trabajo de *Nides 2006* (67) se compararon 3 regímenes distintos de Vareniclina: 0,3 mg una vez al día, 1 mg una vez al día y 1 mg 2 veces al día. Los pacientes siguieron el tratamiento durante 6 semanas y en la 7ª semana tomaron placebo. Además

se incluyó un grupo de tratamiento con Bupropion SR 150 mg 2 veces al día durante 7 semanas y otro grupo con placebo 7 semanas. La tasa de abstinencia observada durante el tratamiento (a las 4 semanas) fue mayor en el grupo de Vareniclina de 1 mg cada 12 horas (48 %), seguido de 1 mg cada 24 horas (37,3 %) y a continuación de Bupropion (33,3 %). Al año de seguimiento, la tasa fue mayor en los fumadores tratados con Vareniclina (14,4 %) vs Bupropion (6,3 %). Un 15,9 % de los que tomaban Bupropion dejó el tratamiento debido a los efectos adversos y entre un 11,2 % y un 14,3 % de los que tomaban Vareniclina discontinuó el tratamiento.

En el estudio de *Oncken 2006* (49) se evaluaron 4 pautas de administración, 2 de ellas con aumento progresivo de la dosis a lo largo de la primera semana (titulación de dosis) y otras 2 con una dosis fija establecida (no titulada): 0,5 mg cada 12 horas (titulada y no titulada) y 1 mg cada 12 horas (también titulada y no titulada). Se comparó con placebo y se realizó tratamiento durante 12 semanas y un seguimiento posterior de 40 semanas, hasta completar un año desde el inicio. Las tasas de abstinencia fueron similares en ambos grupos de tratamiento (49,4 % con 1 mg vs 44 % con 0,5 mg) a las 12 semanas. A las 52 semanas del inicio, las tasas eran de 22,4 % y 18,5 % con 1 mg y con 0,5 mg respectivamente. La incidencia de náuseas oscilaba entre un 16 % y un 42 %, siendo menor en aquellos que tomaron dosis titulada. La tasa de discontinuación en la toma de medicación debido a efectos adversos fue mayor en los que tomaron mayor dosis.

En el estudio de *Nakamura 2007* (68) se distribuyó a los pacientes en los siguientes grupos: 0,25 mg cada 12 horas, 0,5 mg cada 12 horas, 1 mg cada 12 horas o placebo, durante 12 semanas de tratamiento, con un seguimiento posterior de 40 semanas, hasta completar el año. La tasa de abstinencia más elevada a las 12 semanas fue de 65,4 % en

el grupo de Vareniclina 1 mg cada 12 horas y de 34,6 % al año. En los grupos de baja dosis fue, al año, de 28,9 % con 0,5 mg cada 12 horas y de 27,3 % con 0,25 mg cada 12 horas. La aparición de náuseas se demostró que estaba en relación con la dosis (7,2 % con 0,25 mg cada 12 horas, 9,7 % con 0,5 mg cada 12 horas y 24,4 % con 1 mg cada 12 horas).

En el trabajo de *Niaura 2008* (50) se empleó una pauta de dosis flexible (0,5 mg entre 1 y 4 veces al día) autorregulada por los propios pacientes. La media empleada fue de 1,35 mg al día. Se trató a los pacientes con Vareniclina vs placebo, comenzando con una fase de titulación de dosis durante la primera semana, seguida de una segunda fase, en la que los pacientes podían regular su propia dosis de manera flexible, hasta completar 12 semanas de tratamiento. El hallazgo más llamativo fue que, al autorregular la dosis, la incidencia de náuseas fue menor que en otros estudios con dosis fija. La tasa de abstinencia a un año fue de 22,3 % en todos los tratados con Vareniclina.

Nuestros datos no muestran diferencias ni en tasas de abstinencia ni en adherencia al tratamiento. Sólo en cuanto a efectos secundarios se observó una tendencia no significativa a favor de la dosis baja.

5.3. Tasas de abstinencia y adherencia al tratamiento:

El problema de la adherencia es un factor muy importante y difícil, siendo muy elevadas las cifras de abandono de la medicación o su no continuación. En nuestro grupo, a pesar de aceptarlo inicialmente tras la primera y prolongada consulta, firmar el consentimiento informado y comprometerse a comprar la medicación, un 32,1 % no llegó ni a comprarla, aunque estos pacientes continuaron con algunos de los controles y

visitas; la tasa de abstinencia en este grupo fue tan sólo de un 6 % a los 3 meses y 2,6 % al año.

Diferentes trabajos en la literatura (70)(71)(72)(74) reflejan que los pacientes que realizan una buena cumplimentación del tratamiento con Vareniclina presentan unas tasas de abstinencia claramente más elevadas (37,9 - 59 %) que aquellos con adherencia parcial (25 - 30 %).

En el presente trabajo las diferencias entre ambos grupos fueron incluso más acusadas que las publicadas en la literatura hasta la fecha. Más de la mitad del total de nuestros pacientes (54,6 %) cumplimentó completamente las 8 semanas de tratamiento y, de ellos, casi un 90 % dejó de fumar a los 3 meses y poco más de un 78 % al año. En los de cumplimentación parcial (13,3 %), las tasas de abstinencia al año eran de tan sólo un 28,1 %.

Está claro que la adherencia al tratamiento es determinante para los resultados. Si excluimos a los pacientes que no llegaron a comprar la medicación, el cumplimiento total del programa de 8 semanas fue seguido por 252 pacientes y sólo 64 cumplieron el programa parcialmente.

Todo lo dicho nos da argumentos para considerar programas de 8 semanas con cualquiera de las pautas como buenas alternativas y más realistas para conseguir buenas tasas de adherencia.

5.4. Efectos secundarios:

Respecto a los efectos secundarios, coincidimos tanto en los más frecuentes como en sus porcentajes con lo mencionado en la literatura al respecto (23). En el análisis por pautas había una tendencia a mayor porcentaje de efectos adversos con la dosis estándar, aunque sin alcanzar la significación estadística; sin embargo, ni la valoración secundaria ni el diseño del estudio estaban enfocados a buscar estas diferencias. Es oportuno citar el trabajo de Niaura (50) que dosificaba la medicación ajustándola a la tolerancia de las náuseas; se vio que, por encima de 1,6 mg / día, los efectos secundarios eran claramente mayores. Tendríamos también que destacar que nuestro grupo de cumplimentación parcial tenía el doble de efectos secundarios, de forma significativa, que los que cumplimentaron bien; sin duda, este factor contribuyó a la peor adherencia.

5.5. Comorbilidades:

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

En el más amplio grupo de pacientes con EPOC (160 pacientes) se vio que dejaban de fumar significativamente más que cuando no existía dicho proceso. Esto es más lógico, dada la causalidad del tabaco sobre su enfermedad y su influencia para sus síntomas. Esto se corresponde con la tasa de fumadores activos en nuestra consulta monográfica de EPOC, que es poco más de la mitad que la tasa de prevalencia en nuestro medio en la población general, que es del 24 % (6). Sin embargo, las características en los grandes

estudios sobre EPOC (Uplift, Torch, Tiospir) muestran que alrededor de un 30 % de los EPOC son fumadores activos. En el grupo de EPOC con dificultades para dejar el tabaco se han propuesto otras estrategias de disminución del consumo de manera más paulatina o bien prolongación del tiempo de tratamiento (86).

En el pequeño grupo de asmáticos ocurre lo contrario, que dejan de fumar significativamente menos que los no asmáticos. La edad más joven y la menor motivación podrían explicar estos hallazgos. La edad se ha descrito como un importante factor predictor de abstinencia (87). Hay poca literatura sobre tratamiento del tabaquismo en asmáticos, aunque se ha descrito la eficacia de Vareniclina en sujetos asmáticos frente a placebo (88).

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

El tener SAHS, obesidad, patología cardiovascular, otras patologías psiquiátricas o adicción a drogas no influyó en los resultados, ni globalmente ni con las diferentes pautas.

5.6. Limitaciones del estudio:

Se han obtenido buenas tasas de adherencia con programas cortos de 8 semanas, aunque el hecho de comparar dosis estándar vs baja dosis ambas a 8 semanas, sin incluir un grupo control a 12 semanas, podría constituir una limitación de nuestro estudio. Sin embargo, esta comparación entre pautas de 8 vs 12 semanas ya se ha realizado en otro estudio en nuestra unidad.

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

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

5.7. Coste del tratamiento:

Dado que en España el fármaco no está financiado por el Sistema Sanitario Público, el empleo de dosis bajas supone un ahorro considerable para los pacientes, con un coste de 130 € para el tratamiento completo, frente a los 260 € de la dosis estándar (89)(90), considerando ambas dosis en pautas cortas de 8 semanas.

En resumen, este trabajo demuestra la alta cumplimentación con periodos de tratamiento de 8 semanas con Vareniclina. Tanto la dosis estándar como la dosis baja eran igual de eficaces, aunque ésta última tendía a menos efectos secundarios y con un factor económico de ahorro que en nuestro medio es bastante importante.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

- El empleo de dosis bajas de Vareniclina durante 8 semanas para la cesación tabáquica es igual de eficaz que la dosis estándar, logrando una tasa de abstinencia, adherencia y efectos secundarios similares.
- Un factor determinante en las tasas de abstinencia fue la adherencia al tratamiento, independientemente de la pauta empleada y también se vio influida por la incidencia de efectos adversos, prácticamente del doble en el subgrupo con adherencia parcial. De los pacientes adherentes que cumplieron las 8 semanas de tratamiento, casi un 90 % dejó de fumar a los 3 meses y poco más de un 78 % al año.
- Las distintas comorbilidades no influían en resultados, ni de manera global ni con las diferentes pautas, salvo en los pacientes con EPOC (patología que implicó un efecto facilitador para dejar el tabaco) y salvo una tendencia no significativa a favor de la dosis baja en pacientes con ansiedad-depresión.
- Todo lo mencionado nos da argumentos para considerar programas de 8 semanas con ambas pautas como buenas alternativas y más realistas para conseguir buenas tasas de adherencia al programa.

RESUMEN

7. RESUMEN:

Objetivo:

Vareniclina es un fármaco para la deshabituación tabáquica. La adherencia al tratamiento puede verse afectada por múltiples factores. El objetivo del estudio fue validar el empleo de bajas dosis del fármaco en pautas cortas, comprobando su influencia en la tasa de abstinencia, en la adherencia y en los efectos secundarios.

Métodos:

Estudio aleatorizado a 2 grupos y prospectivo, para el seguimiento de los pacientes que acudieron a la Unidad de Tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena durante un año, desde diciembre de 2013 hasta noviembre de 2014. Las pérdidas del estudio fueron tan sólo de 7 pacientes. La muestra final estuvo compuesta por 477 pacientes: 241 en la pauta A (1 mg) y 236 en la pauta B (0,5 mg), ambas 2 veces al día durante 8 semanas.

Resultados:

La tasa de abstinencia a los 3 meses fue del 54,2 % (260 pacientes) y a un año del 47,2 % (225 pacientes), sin diferencias entre ambas pautas ($p=0,592$ a los 3 meses y $p=0,513$ al año).

La adherencia al tratamiento fue similar en ambas pautas: 52,9 % vs 56,4 % presentaron adherencia total; 13,1 % vs 13,5 %, adherencia parcial y 34 % vs 30,1 % no siguieron tratamiento, en las pautas A y B respectivamente ($p=0,649$).

Más de la mitad (54,6%) de los pacientes realizó el tratamiento correctamente; de éstos, un 89,7 % y un 78,4 % dejó de fumar a los 3 meses y al año respectivamente. Un 13,3 % cumplió de forma parcial las indicaciones de tratamiento; en este grupo, la tasa de abstinencia a los 3 meses fue de un 25 % y al año de un 28,1 %. Un 32,1 % de los pacientes no llegó a tomar la medicación; la tasa de abstinencia dentro de este grupo fue tan sólo de un 6 % a los 3 meses y de un 2,6 % al año.

El 15,6 % de los que siguieron el tratamiento presentó algún efecto secundario, siendo la gran mayoría de carácter leve o moderado. Los efectos secundarios recogidos fueron: molestias gastrointestinales, sobre todo náuseas, siendo éste el más frecuente (9,2 % de los pacientes que siguieron el tratamiento), así como alteraciones del sueño / pesadillas (4,3 %) y cefaleas (2,1 %).

Los fumadores con una adherencia parcial presentaron una mayor incidencia de efectos adversos (parcial 28,1 % vs total 12,6 %, $p=0,04$). En el grupo de adherencia total, se observó una tendencia a mayores efectos secundarios con la pauta A (16,3 %) vs pauta B (9 %), $p=0,092$.

Conclusiones:

El empleo de Vareniclina durante 2 meses a dosis bajas para el abandono del tabaco es igual de eficaz que la dosis estándar, logrando una tasa de abstinencia, adherencia y efectos secundarios similares.

La adherencia al programa fue determinante en las tasas de abstinencia, independientemente de la pauta empleada y también se vio influida por la incidencia de efectos secundarios, prácticamente del doble en los que tuvieron una adherencia parcial.

Palabras clave: Vareniclina, bajas dosis, pautas cortas, abstinencia tabáquica, adherencia, efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. ATTITUDES OF EUROPEANS TOWARDS TOBACCO 2015 E-CIGARETTES POPULAR WITH YOUNG PEOPLE MOST SMOKERS are in Southern Europe.
2. ATTITUDES OF EUROPEANS TOWARDS TOBACCO AND ELECTRONIC CIGARETTES SUMMARY. Available from: http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm
3. ATTITUDES OF EUROPEANS TOWARDS TOBACCO REPORT Special Eurobarometer 385 / Wave EB77.1 – TNS Opinion & Social Attitudes of Europeans towards Tobacco. Available from: http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm
4. Furrukh M. Tobacco smoking and lung cancer: Perception-changing facts. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2013.
5. Adhikari B, Kahende J, Malarcher A, Pechacek T, Tong V. Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses. *Oncol Times* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Jul 20];31(2):40. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130989-200901250-00016>
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2013;1–12. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
7. WHO REPORT On THE gLObal TOBaCCO EPidEmiC, 2015 Raising taxes on tobacco. Available from: www.who.int/tobacco
8. Yeh JS, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Ethical and Practical Considerations in Removing Black Box Warnings from Drug Labels. *Drug Saf* [Internet]. 2016 Aug [cited 2016 Jul 22];39(8):709–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000800>
9. Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, Kobayashi M, Takemoto Y, Kamata N, et al. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 22];11(2):e0147860. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845761>
10. Harvey J, Chadi N. Strategies to promote smoking cessation among adolescents. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Jul 22];21(4):201–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429574>
11. Hyland A, Borland R, Li Q, Yong H-H, 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* [Internet]. 2006 Jun [cited 2016 Jul 21];15 Suppl 3:iii83–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754952>
12. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Jul 21];99(1):29–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678060>
13. 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* [Internet]. 1989 Nov [cited 2016 Jul 21];44(11):1355–65. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589730>
14. Ormston R, van der Pol M, Ludbrook A, McConville S, Amos A. quit4u: the effectiveness of combining behavioural support, pharmacotherapy and financial incentives to support smoking cessation. *Health Educ Res* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Mar 15];30(1):121–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848555>
 15. Lancaster T, Fowler G. Training health professionals in smoking cessation. In: Lancaster T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000 [cited 2016 Jul 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000214>
 16. Lim G, Park I, Park S, Song S, Kim H, Kim S. Effectiveness of smoking cessation using motivational interviewing in patients consulting a pulmonologist. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Mar 15];76(6):276–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024721>
 17. Shin GH, Yi SW, Cheong YS, Park EW, Choi EY. Compliance and Effectiveness of Smoking Cessation Program Started on Hospitalized Patients. *Korean J Fam Med* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Jul 22];37(3):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274385>
 18. Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. In: Stead LF, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2016 Jul 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005231.pub2>
 19. van Rossem C, Spigt M, Smit ES, Viechtbauer W, Mijnheer KK, van Schayck CP, et al. Combining intensive practice nurse counselling or brief general practitioner advice with varenicline for smoking cessation in primary care: Study protocol of a pragmatic randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2015 Mar 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25657051>
 20. [Manual_Tabaquismo_Pfizer_09](#).
 21. Sutherland G. Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs* [Internet]. 2002 [cited 2016 Jul 21];62 Suppl 2:53–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12109936>
 22. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews. *Addiction* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Jul 12];108(10):1711–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834141>
 23. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction* [Internet]. 2014 Sep 4 [cited 2015 Mar 15];109(9):1414–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995905>
 24. Jiménez-Ruiz CA, Pascual Lledó JF, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristóbal Fernández M, Perera López L. Searching for phenotypes in smoking cessation treatment. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Mar 15];68(12):1530–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234284>
 25. Fix B V, Hyland A, Rivard C, McNeill A, Fong GT, Borland R, et al. Usage patterns of stop smoking medications in Australia, Canada, the United Kingdom, and the United States: findings from the 2006-2008 International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 24];8(1):222–33. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3037071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. McRobbie H, Przulj D, Smith KM, Cornwall D. Complementing the Standard Multicomponent Treatment for Smokers With Denicotinized Cigarettes: A Randomized Trial. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Jul 22];18(5):1134–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045250>
 27. Carson KV, Smith BJ, Brinn MP, Peters MJ, Fitridge R, Koblar SA, et al. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2014 Nov [cited 2015 Mar 15];16(11):1495–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031315>
 28. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 22];(8):CD002850. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971>
 29. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 15];5:CD009329. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690>
 30. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Mar 15];19(2):243–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654737>
 31. Kasza KA, Cummings KM, Carpenter MJ, Cornelius ME, Hyland AJ, Fong GT. Use of stop-smoking medications in the United States before and after the introduction of varenicline. *Addiction* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Mar 15];110(2):346–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331778>
 32. Stop smoking services | Guidance and guidelines | NICE. NICE;
 33. Health USP, Clinical S, Guideline P. Special Articles Treating Tobacco Use and Dependence : 2008 Update Guideline Update : Advances. 2008;1217–22.
 34. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update: A U.S. Public Health Service Report The Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff.
 35. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: Stead LF, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2016 Jul 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000146.pub3>
 36. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Mar 15];12:172. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296623>
 37. Koegelenberg CFN, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Jan 12];312(2):155–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>
 38. 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* [Internet]. 1997 Oct 23 [cited 2016 Jul 21];337(17):1195–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9337378>
39. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. Dove Press; 2008 [cited 2016 Jul 21];3(1):45–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18488428>
 40. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. In: Hughes JR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2016 Jul 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000031.pub3>
 41. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Mar 15];1:CD000031. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402784>
 42. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* [Internet]. 2002 [cited 2016 Jul 21];62 Suppl 2:25–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12109933>
 43. Warner C, Shoaib M. How does bupropion work as a smoking cessation aid? *Addict Biol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2016 Jul 21];10(3):219–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109583>
 44. Bupropion for the treatment of tobacco dependence. Guidelines for balancing risks and benefits.
 45. Mansvelder HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, Mcgehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area.
 46. 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* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Jul 21];57(3):224–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723728>
 47. Aubin H-J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* [Internet]. 2002 [cited 2016 Jul 21];62 Suppl 2:45–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12109935>
 48. Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 Jul 22];42(2):129–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809272>
 49. 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* [Internet]. 2006;166(15):1571–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908789>
 50. 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* [Internet]. 2008 Jul;24(7):1931–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513462>
 51. 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 J Am Med Assoc* [Internet]. 2006;296(1):56–63. Available from:

- <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16820547&retmode=ref&cmd=prlinks\npapers3://publication/doi/10.1001/jama.296.1.56>
52. 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* [Internet]. American Medical Association; 2013 May 1 [cited 2016 Jul 21];70(5):522. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2013.678>
 53. Little MA, Ebbert JO. The safety of treatments for tobacco use disorder. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 22];15(3):333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715118>
 54. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Jul 22];5(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903004>
 55. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, et al. The Effects of Varenicline and Bupropion-SR plus Intensive Counseling on Prolonged Abstinence from Smoking, Depression, Negative Affect and Other Symptoms of Nicotine Withdrawal.
 56. Rausch R. [Abstinence rates among varenicline are highest]. *Med Monatsschr Pharm* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Mar 15];37(5):180–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908930>
 57. Garrison GD, Dugan SE, Fiore M, Jaén C, Baker T, al. et, et al. Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2009 Mar [cited 2016 Jul 21];31(3):463–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291809000964>
 58. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 22];(5):CD006103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158893>
 59. Faessel HM, Gibbs M a, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Jul 24];46(12):1439–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101743>
 60. Savage RL, Zekarias A, Caduff-Janosa P. Varenicline and Abnormal Sleep Related Events. *Sleep* [Internet]. 2014 Nov 20 [cited 2015 Mar 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409105>
 61. Faessel HM, Smith BJ, Gibbs M a, Gobey JS, Clark DJ, Burstein AH. Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2014 Jul 24];46(9):991–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920893>
 62. Kikkawa H, Maruyama N, Fujimoto Y, Hasunuma T. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of the Selective Nicotinic Receptor Partial Agonist, Varenicline, in Healthy Japanese Adult Smokers. *J Clin Pharmacol*. 2011

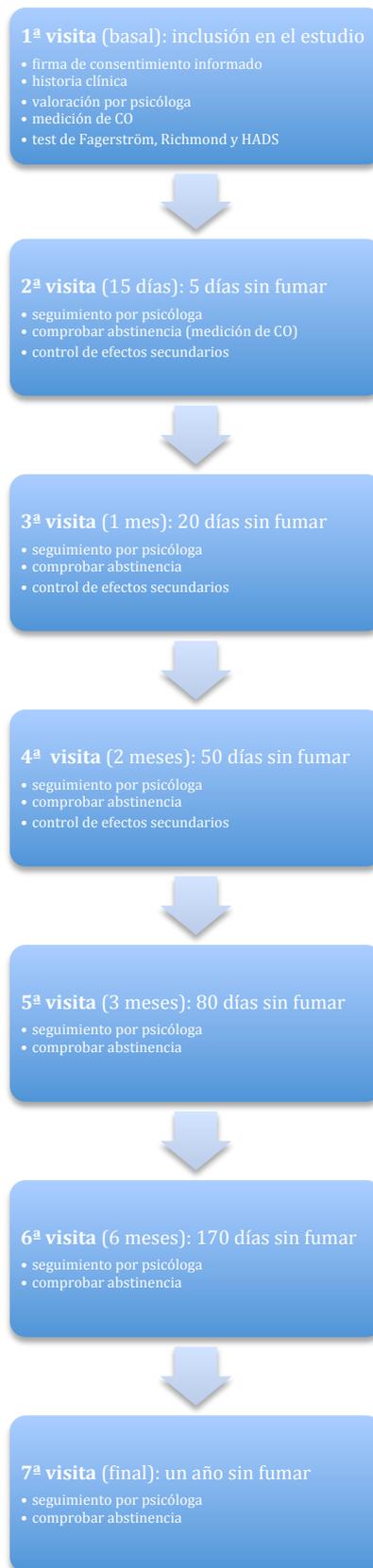
- Apr;51(4):527-37.
63. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, Phillips A, Cornwall D, Dhanji A-R. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2015 Feb 9];175(2):266–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545858>
 64. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams K. E, Billing C. B, Reeves K. R; for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:64-71.
 65. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Arellano-Rocha R, Noé-Díaz V, García-Gómez L, Pérez Bautista O, et al. Use of varenicline for more than 12 months for smoking cessation in heavy chronic obstructive pulmonary disease smokers unmotivated to quit: a pilot study. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2016 Jun 27 [cited 2016 Jul 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352612>
 66. Siahpush M, Shaikh RA, McCarthy M, Sikora Kessler A, Tibbits M, Singh GK. Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation: findings from a national survey. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Mar 15];5(1):e006229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586367>
 67. 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* [Internet]. Jan [cited 2015 Nov 5];166(15):1561–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908788>
 68. 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* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Nov 2];29(6):1040–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692720>
 69. Harrison-Woolrych M, Ashton J. Utilization of the smoking cessation medicine varenicline: an intensive post-marketing study in New Zealand. *Pharmacoepidemiol Saf*. 2010;19(1099-1557 (Electronic)):949–53.
 70. Balmford J, Borland R, Hammond D, Cummings KM. Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Jul 24];13(2):94–102. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3028191&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 71. Liberman JN, Lichtenfeld MJ, Galaznik A, Mastey V, Harnett J, Zou KH, et al. Adherence to varenicline and associated smoking cessation in a community-based patient setting. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2013 Mar;19(2):125–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461428>
 72. Hays JT, Leischow SJ, Lawrence D, Lee TC. Adherence to treatment for tobacco dependence: association with smoking abstinence and predictors of adherence. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Jul 24];12(6):574–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457644>

73. Lee J-Y, Kim MJ, Jun H-J, Kang M, Park AR, Oh DE, et al. Adherence to varenicline and abstinence rates for quitting smoking in a private health promotion center-based smoking cessation clinic. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2012 May;72(5):426–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3475468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Catz SL, Jack LM, McClure JB, Javitz HS, Deprey M, Zbikowski SM, et al. Adherence to varenicline in the COMPASS smoking cessation intervention trial. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Jul 24];13(5):361–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3082504&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Drovandi AD, Chen CC, Glass BD. Adverse effects cause varenicline discontinuation: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2015 Sep 27 [cited 2015 Oct 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412667>
76. Drovandi AD, Chen CC, Glass BD. Adverse Effects Cause Varenicline Discontinuation: A Meta-Analysis. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 22];11(1):78–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412667>
77. Suehs BT, Davis C, Galaznik A, Joshi A V, Zou KH, Patel NC. Association of out-of-pocket pharmacy costs with adherence to varenicline. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2014 Jun;20(6):592–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856597>
78. Galaznik A, Cappell K, Montejano L, Makinson G, Zou KH, Lenhart G. Impact of access restrictions on varenicline utilization. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Mar 15];13(5):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138649>
79. Selby P, Brosky G, Oh P, Raymond V, Arteaga C, Ranger S. A pragmatic, randomized, controlled study evaluating the impact of access to smoking cessation pharmacotherapy coverage on the proportion of successful quitters in a Canadian population of smokers motivated to quit (ACCESSATION). *BMC Public Health* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Mar 15];14:433. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885542>
80. van Boven JFM, Vemer P. Higher Adherence During Reimbursement of Pharmacological Smoking Cessation Treatments. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2015 Oct 27];ntv064 – . Available from: <http://ntr.oxfordjournals.org/content/early/2015/04/06/ntr.ntv064.abstract>
81. Huskamp HA, Greenfield SF, Stuart EA, Donohue JM, Duckworth K, Kouri EM, et al. Effects of Global Payment and Accountable Care on Tobacco Cessation Service Use: An Observational Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2016 Jul 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177915>
82. Gomez-Bastero A, Almadana V, Romero C, Luque E, Vega A, Montserrat S, et al. Differences between the recommended and real dose in a smoking cessation practice. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2015 Oct 27];40(Suppl_56):P4048 – . Available from: http://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P4048.full.pdf+html
83. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* [Internet]. 1997 Jan [cited 2015 May 1];42(1):17–41. Available from:

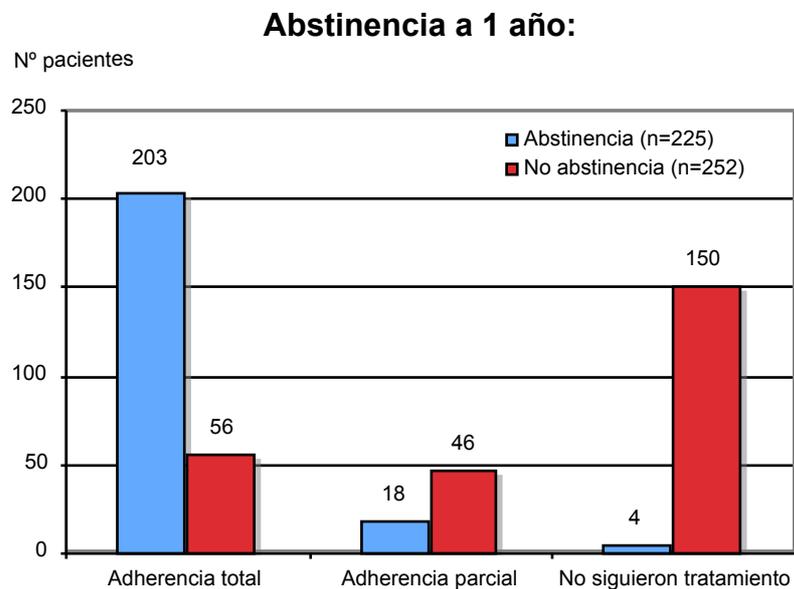
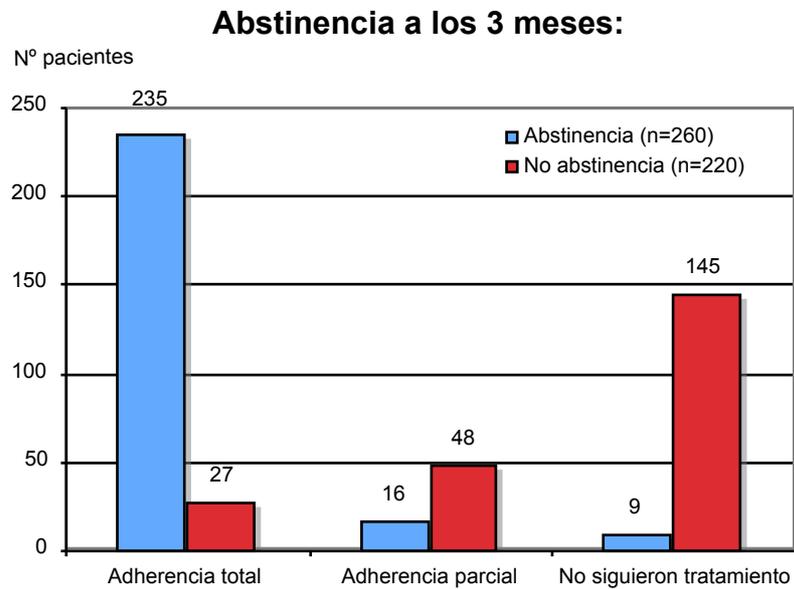
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055211>
84. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86(9):1119–27.
 85. Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(1):13–25.
 86. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. Smoking cessation treatment for COPD smokers: The role of pharmacological interventions. *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series.* 2013. p. 27–32.
 87. Nakamura M, Oshima A, Ohkura M, Arteaga C, Suwa K. Predictors of lapse and relapse to smoking in successful quitters in a varenicline post hoc analysis in Japanese smokers. *Clin Ther [Internet].* 2014 Jun 1 [cited 2015 Nov 7];36(6):918–27. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811751>
 88. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir Med [Internet].* 2015 Jul 30 [cited 2015 Nov 7]; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427627>
 89. Ficha técnica de Champix. Ministerio de Sanidad y Consumo
<http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas>.
 90. EMEA European Medicines Agency. SCIENTIFIC DISCUSSION. CHAMPIX (Varenicline). EMEA/2006;1-44. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm>.

FIGURAS

FIGURA 1. CRONOGRAMA DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO



**FIGURA 2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN RELACIÓN CON
ABSTINENCIA A LOS 3 MESES Y A UN AÑO**



Nota: Se observaron diferencias significativas en la abstinencia a los 3 meses y al año entre adherencia total y parcial ($p < 0,001$) empleando el test de Chi-cuadrado.

TABLAS

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

		Grupo A (1mg/12h)	Grupo B (0,5mg/12h)	Población total al inicio
		245	239	484
p=0,55	Edad media (\pm desviación estándar)	50,54 (\pm 10,78)	51,18 (\pm 10,85)	50,67 (\pm 10,77)
p=0,25	Varones / Mujeres	152 / 93	136 / 103	288 / 196
p=0,655	H ^a tabáquica (ICAT) ¹	38,35 (\pm 20,54)	36,64 (\pm 19,78)	37,50 (\pm 20,16)
p=0,772	Test de Fagerström	6,46 (\pm 2,13)	6,06 (\pm 2,29)	6,26 (\pm 2,22)
p=0,911	Test de Richmond	8,03 (\pm 0,63)	8,11 (\pm 0,89)	8,07 (\pm 0,77)
p=0,668	Test de ansiedad - depresión (HADS) ²	9,85 (\pm 4,62) / 6,15 (\pm 4,35)	9,64 (\pm 4,32) / 6,23 (\pm 4,33)	9,75 (\pm 4,47) / 6,19 (\pm 4,34)
p=0,95	Síndrome metabólico ³	26,3%	23,5 %	25%
p=0,976	Patología cardiovascular ⁴	13,1%	13%	13%
p=0,693	Obesidad	14,7%	13,4%	14,1%
p=0,958	SAHS ⁵	24,9%	25,1%	25%
p=0,563	EPOC ⁶	32,2%	34,7%	33,5%
p=0,463	Asma	9,4%	7,5%	8,5%
p=0,112	Ansiedad-depresión	19,6%	25,6%	22,6%
p=0,242	Otra patología psiquiátrica	5,3%	7,9%	6,6%
p=0,652	Adicción a drogas	7,8%	6,7%	7,2%
p=0,346	CO espirado inicial	31,95 (\pm 15,17)	28,83 (\pm 14,18)	30,41 (\pm 14,75)

¹ ICAT: índice de consumo acumulado tabáquico.

² HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

³ Síndrome metabólico: hipertensión arterial, dislipemia, Diabetes Mellitus.

⁴ Patología cardiovascular: cardiopatía isquémica y/o enfermedad cerebrovascular.

⁵ SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

⁶ EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Nota: Los p-valores están basados en los test de t de Student (variables cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar) y Chi-cuadrado (variables cualitativas, expresadas como porcentaje).

Tabla 2. Adherencia al tratamiento según pautas

Total n=480	Adherencia total (n=262)	Adherencia parcial (n=64)	No siguieron el tratamiento (n=154)
<u>Pauta A: 1 mg</u> (n=244)	129 (52,9%)	32 (13,1%)	83 (34%)
<u>Pauta B: 0,5 mg</u> (n=236)	133 (56,4%)	32 (13,5%)	71 (30,1%)
p=0,649			

Nota: No se observaron diferencias significativas entre pautas en cuanto a adherencia (Chi-cuadrado). Datos analizados a los 3 meses. Los pacientes con adherencia total completaron las 8 semanas de tratamiento farmacológico. Los pacientes con adherencia parcial tomaron el fármaco menos tiempo por decisión propia. Ambos grupos acudieron a las visitas de seguimiento.

Tabla 3. Efectos secundarios según adherencia y pautas

Total n=480	No efectos adversos	Efectos adversos	Náuseas	Pesadillas	Cefaleas	<i>p-valor (pautas A y B)</i>
Adherencia global (n=326)	275 (84,4%)	51 (15,6%)	30 (9,2%)	14 (4,3%)	7 (2,1%)	
- pauta A (n=161)	130 (80,7%)	31 (19,3%)	17 (10,6%)	9 (5,6%)	5 (3,1%)	<i>p=0,171</i>
- pauta B (n=165)	145 (87,9%)	20 (12,1%)	13 (7,9%)	5 (3%)	2 (1,2%)	
Adherencia total (n=262)	229 (87,4%)	33 (12,6%)	17 (6,5%)	11 (4,2%)	5 (1,9%)	
- pauta A (n=129)	108 (83,7%)	21 (16,3%)	10 (7,8%)	7 (5,4%)	4 (3,1%)	<i>p=0,092</i>
- pauta B (n=133)	121 (91%)	12 (9%)	7 (5,3%)	4 (3%)	1 (0,7%)	
Adherencia parcial (n=64)	46 (71,9%)	18 (28,1%)	13 (20,3%)	3 (4,7%)	2 (3,1%)	
- pauta A (n=32)	22 (68,8%)	10 (31,2%)	7 (21,9%)	2 (6,2%)	1 (3,1%)	<i>p=0,782</i>
- pauta B (n=32)	24 (75%)	8 (25%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	
<i>p-valor (entre adherencia total y parcial)</i>		<i>p=0,04</i>	<i>p=0,071</i>	<i>p=0,96</i>	<i>p=0,44</i>	

Nota: Datos analizados a los 3 meses, mediante el test de Chi-cuadrado.

Tabla 4. Subgrupos según comorbilidades

Subgrupo	N	Abstinencia Con comorbilidad	Abstinencia Sin comorbilidad	p- valor	Abstinencia Pauta A	Abstinencia Pauta B	p- valor
Síndrome metabólico ¹	27	74,1%	42,3%	0,01	80%	66,7%	0,002
Patología cardiovascular ²	60	46,7%	47,2%	0,933	46,7%	46,7%	1
SAHS	119	43,7%	48,3%	0,221	47,5%	40%	0,398
EPOC	161	52,8%	44,3%	0,049	55,7%	50%	0,082
Asma	41	26,8%	49,1%	0,005	30,4%	22,2%	0,08
Obesidad	67	40,3%	48,4%	0,135	40%	40,6%	0,237
Ansiedad-depresión	109	41,3%	49%	0,154	37,5%	44,3%	0,094
Otra patología psiquiátrica	32	37,5%	47,9%	0,277	30,8%	42,1%	0,171
Adicción a drogas	35	34,3%	48,2%	0,078	31,6%	37,5%	0,118

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

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

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

ANEXOS

***ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PARTICIPACIÓN DEL
PACIENTE EN EL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO***

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

Título del estudio: “Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis vs estándar, ambas en pautas cortas, en la tasa de abstinencia tabáquica, adherencia al tratamiento y efectos adversos.”

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

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

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

familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará de modo alguno a su atención médica actual o futura.

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

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

¿Por qué es necesario este estudio?

Vareniclina es un fármaco empleado en nuestra práctica clínica habitual para ayudar a dejar de fumar. El tratamiento completo recomendado es de 12 semanas, según la ficha del medicamento. Existen pocos estudios respecto a otro tipo de pautas de duración. Se han propuesto pautas más largas, hasta de 6 meses, con tasas mayores de abstinencia. Con pautas de menos de 5 semanas de cumplimentación, se vio que empeoraban mucho los resultados. La falta de cumplimentación de la toma de la medicación supone un problema en nuestra práctica clínica diaria. Recientemente, en nuestra Unidad, se han empleado pautas más cortas de 8 semanas con buenos resultados.

En la vida real es un hecho que la mayoría de los pacientes toman la medicación mucho menos tiempo del aconsejado y que la cumplimentación es mala, por causas

económicas, motivacionales o por efectos secundarios. Es frecuente la mala adherencia por motivos económicos y en España el fármaco no está financiado por el Sistema Sanitario Público.

Se ha visto como los efectos secundarios pueden ser un factor determinante de la interrupción del tratamiento y, por tanto, sería importante determinar si dosis más bajas podrían mejorar esta situación. Esta utilización de bajas dosis frente a dosis estándar ha sido menos estudiada hasta la fecha.

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

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

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

Todos los datos recogidos así como las respuestas a dichos cuestionarios serán confidenciales y dicha información no influirá en la decisión terapéutica ni modificará las características habituales del programa de abandono del tabaco.

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

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

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

El objetivo principal es evaluar la eficacia de Vareniclina a mitad de dosis (0,5 mg), comparada con la dosis habitual de 1 mg, en ambos casos 2 veces al día y durante 8 semanas, en fumadores que acuden a la Unidad de Tabaquismo de nuestro Hospital Universitario Virgen Macarena, a lo largo de un año.

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

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

Estos cuestionarios son fáciles de cumplimentar por lo que los podría realizar usted mismo, pero, en el caso de que no pudiera, nosotros le ayudaríamos a cumplimentarlos.

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

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

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

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

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

métodos anticonceptivos eficaces.

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

¿Cuánto tiempo dura el estudio y cómo se organiza?

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

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

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

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

El programa llevado a cabo en la Unidad de Tabaquismo combina el tratamiento farmacológico con Vareniclina y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual. Consta de una visita basal y 4 revisiones durante los 3 primeros meses: a los 15 días, al primero, al segundo y al tercer mes. Posteriormente, las revisiones son a los 6 meses y al año (concluyendo entonces el periodo de seguimiento).

¿Qué sucede si decide abandonar el estudio?

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, asimismo, abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio, seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por parte de su médico.

¿Cómo se asegurará la confidencialidad de los datos?

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

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

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

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN **“Impacto del tratamiento con Vareniclina a bajas dosis vs estándar, ambas en pautas cortas, en la tasa de abstinencia tabáquica, adherencia al tratamiento y efectos adversos.”**

Yo, D./D^a _____

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

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

Firma del sujeto/Representante legal

Firma del Investigador y N° colegiado

Y para que así conste, firmo en Sevilla, a _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, D./D^a _____

como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

Manifiesto mi revocación.

Firma del sujeto/Representante legal

Firma del investigador y N° colegiado

Fecha:

Fecha:

**RENUNCIA A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE
PROCEDIMIENTOS:**

Yo, D./D^a _____

como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez informado de los aspectos básicos del estudio, manifiesto mi voluntad de no ser informado de forma más exhaustiva y autorizo el/los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que el equipo investigador considere necesarios.

Manifiesto mi renuncia a ser informado de forma exhaustiva y autorizo los procedimientos necesarios.

Firma del sujeto/Representante legal

Firma del investigador y N° colegiado

Fecha:

Fecha:

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

ANEXO 2: ACEPTACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. 2217

17 de diciembre de 2013

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Dr. Víctor Sánchez Margalet, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena en su reunión del día 29/11/2013, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Vareniclina a bajas dosis. Eficacia y cumplimentación

Código Promotor: Código Interno: 2217

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Teodoro Montemayor Rubio
(*Neumología*) Hospital Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 17 de diciembre de 2013

Fdo:

NOMBRE SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF
28691159Q

Firmado digitalmente por NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - NIF: 28691159Q
Nombre de reconocimiento (DN): c=es, o=FNMt, ou=fnmnt clase 2 ca, ou=703002447, cn=NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - NIF: 28691159Q
Fecha: 2013.12.17 10:58:30 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

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

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

0. Igual que siempre
1. Actualmente algo menos

2. Actualmente mucho menos

3. Actualmente en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día

2. Gran parte del día

1. De vez en cuando

0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca

2. Muy pocas veces

1. En algunas ocasiones

0. Gran parte del día

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

0. Siempre

1. A menudo

2. Raras veces

3. Nunca

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

3. Gran parte del día

2. A menudo

1. A veces

0. Nunca

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

0. Nunca

1. Sólo en algunas ocasiones

2. A menudo

3. Muy a menudo

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

3. Completamente

2. No me cuido como debería hacerlo

1. Es posible que no me cuide como debiera

0. Me cuido como siempre lo he hecho

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

3. Realmente mucho

2. Bastante

1. No mucho

0. En absoluto

D.6. Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre

1. Algo menos que antes

2. Mucho menos que antes

3. En absoluto

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

3. Muy a menudo

2. Con cierta frecuencia

1. Raramente

0. Nunca

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

0. A menudo

1. Algunas veces

2. Pocas veces

3. Casi nunca

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

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

ANEXO 4. TEST DE FAGERSTRÖM SIMPLIFICADO

- 1. ¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma el primer cigarrillo del día?**
- En 5 minutos o menos. 3
 - En 6 a 30 minutos. 2
 - En 31 a 60 minutos. 1
 - Después de 60 minutos. 0
- 2. ¿Tiene dificultad para abstenerse de fumar en lugares donde está prohibido?**
- Sí. 1
 - No. 0
- 3. ¿Qué cigarrillo le costaría más dejar de fumar?**
- El primero de la mañana. 1
 - Cualquier otro. 0
- 4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?**
- 1. Menos de 10. 0
 - 2. Entre 11 y 20. 1
 - 3. Entre 21 y 30. 2
 - 4. Más de 31. 3
- 5. ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?**
- Sí. 1

▪ No. 0

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

▪ Sí. 1

▪ No. 0

Resultados: Puntúa entre 0 y 11.

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

▪ 0 a 3: **dependencia baja**

▪ 4 a 6: **dependencia moderada**

▪ 7 a 11: **dependencia alta**

ANEXO 5. 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: nada en absoluto

1: algo

2: moderadamente

3: mucho

4: muchísimo

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

Resultados:

- **Dependencia psicológica:** preguntas 1, 6, 7 y 8
- **Dependencia social:** preguntas 17 y 18
- **Dependencia gestual:** preguntas 2 a 5 y 9 a 16

ANEXO 6. TEST DE RICHMOND

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

- Sí. 1
- No. 0

2. ¿Cuánto interés tiene en dejarlo?

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

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

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

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

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

Resultados:

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

***ANEXO 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.