



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

UTILIZACIÓN DE UN AGONISTA PARCIAL  $\alpha 4$ - $\beta 2$  DE LOS RECEPTORES  
ACETILCOLINA-NICOTINA PARA DEJAR DE FUMAR. EN PACIENTES CON  
RECAÍDA DE LA CLÍNICA PARA DEJAR DE FUMAR, INER.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA**

PRESENTA

**DR. FULGENCIO GUILLERMO DIAZ ORROSTIETA**

TUTOR

**DRA. ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS**

CO-TUTOR

**DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO**

México, D.F. 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TUTOR**

**Dra. Alejandra Ramírez Venegas  
Jefa de la Clínica de EPOC  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

---

**CO-TUTOR**

**Dr. Rafael De Jesús Hernández Zenteno  
Medico Adscrito de la Clínica para Dejar de Fumar  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

---

**Dr. Fernando Cano Valle**  
**Director General**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. José de Jesús Villalpando Casas**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. Jorge Salas Hernández**  
**Subdirector de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dra. Renata Báez Saldaña**  
**Jefe de Departamento de Enseñanza de Posgrado**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dra. Maria Sonia Meza Vargas**  
**Profesor Titular del Curso de Neumología**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

*Agradezco en esta ocasión a:*

*Mi hermosa esposa y a mi hermosa hija, a mis Marianitas  
por enseñarme el verdadero significado del AMOR..*

*Mis padres por enseñarme el significado de la RESPONSABILIDAD  
Y LA DEDICACIÓN.*

*Mis hermanos por enseñarme que el significado de la  
fraternidad es el APOYO incondicionado.*

*Mis seres queridos que me han enseñado el significado  
de CONFIANZA incondicional.*

*Mis profesores que me enseñaron que la medicina,  
es más que libros, es ENTENDER a los pacientes.*

*Mis pacientes que me enseñaron el significado,  
de HUMANIDAD y COMPRENSIÓN.*

**GRACIAS A TODOS.....**

## RESUMEN

El éxito para dejar de fumar en la Clínica para dejar de Fumar en el INER, al año es del 33%. El éxito tan bajo que se obtiene es debido a la nicotina. El varenicline es una sal tartrática, la cual es un agonista parcial selectivo para subtipos de receptores  $\alpha 4$ - $\beta 2$  acetilcolina nicotina. Varenicline bloquea la habilidad de la nicotina para activar a los receptores  $\alpha 4$ - $\beta 2$  y esto estimula el sistema dopamina central de los nervios mesolímbicos. **OBJETIVOS:** a) Principal: Determinar el éxito para dejar de fumar con la utilización de agonista parcial  $\alpha 4$ - $\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina en pacientes con recaída, previamente tratados en la Clínica para Dejar de Fumar del INER, por 3 meses. b) Particulares: 1) Determinar el éxito para dejar de fumar a tres meses del tratamiento; 2) Determinar y describir los síntomas de abstinencia (ansiedad y depresión) a lo largo del estudio; 3) Describir y cuantificar los efectos adversos más comunes asociados con el uso del medicamento. **MATERIAL Y METODOS:** De la base de datos de los pacientes que acudieron a la clínica de tabaquismo del INER del periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre de 2005, se eligieron a los paciente con recaída (fracaso para dejar de fumar). Se les invito por teléfono, para la participación en el estudio. Se reclutaron un total de 47 pacientes. La forma de administración del medicamento, por etapas: al inicio del tratamiento (Día 1° al 3°, 0.5 mg una vez al día; Día 4° al 7°, 0.5 mg cada 12 hrs por día), tratamiento de mantenimiento (Día 8° al final del tratamiento, 1 mg cada 12 hrs), el tratamiento debe ser por lo menos 12 semanas. Criterios de inclusión: Los pacientes que asistieron a la clínica y quieren dejar de fumar, que tengan la solvencia económica para comprar el medicamento. Se citaron a los pacientes en la Clínica para Dejar de Fumar, INER; los días 15 (2 semanas), 30 (4 semanas), 60 (8 semanas) y 90 (12 semanas). En cada visita se realizaron mediciones de CO exhalado y la contestación del cuestionario de éxito para dejar de fumar, efectos secundarios, depresión y ansiedad. **RESULTADOS:** Con respecto a la abstinencia para fumar evaluada en las visitas de las semanas 2, 4, 8 y 12, el éxito fue de 77.8%, 66.7%, 96% y 95.5% respectivamente. La medición del CO exhalado, por visita a las 2 semanas fue de  $9.64 \pm 7.8$ ; a las 4 semanas  $6.33 \pm 4.7$ ; a las 8 semanas  $4.44 \pm 2.97$  y a las 12 semanas de  $3.36 \pm 2.32$ . (ANOVA  $p > 0.0001$ ). El éxito evaluado con el CO exhalado utilizando un punto de corte  $< 10$  ppm fue a las 2 semanas de 55.6%; a las 4 semanas de 66.7%; a las 8 semanas de 92% y a las 12 semanas de 95.7%. Con respecto a la presencia de depresión por visita, a las 2 semanas, el 6.7%; a las 4 semanas, el 3.3%; a las 8 semanas el 4% y las 12 semanas, el 4.5%. Para ansiedad, a las 2 semanas fue 33.3%; a las 4 semanas, 45.2%; a las 8 semanas, 36% y las 12 semanas de 50%. El efecto secundario que se presentó con mas frecuencia fue la nausea; con un promedio del 27% de la población en estudio. **CONCLUSIONES:** Varenicline es un medicamento para dejar de fumar, eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes que previamente han intentado dejar de fumar. Con un éxito a las 12 semanas de 96%, mucho más alto que lo que reportan los diferentes ensayos clínicos.

## INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	11
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSION	22
CONCLUSION	27
REFERENCIAS	28
TABLAS	30
GRAFICAS	33
ANEXOS	
APENDICE A	34
APENDICE B	35

## **INTRODUCCIÓN:**

### **1. EL TABAQUISMO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.**

En el momento actual, el tabaquismo es considerado como una enfermedad adictiva crónica, capaz de causar la muerte prematura en más de la mitad de aquellos que la padecen<sup>1</sup>. El tabaco es el único producto que se conoce que utilizado como está indicado por sus fabricantes, mata a casi la mitad de sus usuarios, siendo responsable de más de 4 millones de muertes en el mundo cada año. Así mismo se estima que el cigarro es la causa de muerte de cada uno de 2 fumadores regulares y de aproximadamente medio billón de personas, estimando que el 8% de la población mundial podría morir a causa del tabaco si persiste fumando. El tabaquismo es un problema de salud pública y es bien conocido que es un factor de riesgo para el desarrollo de una gran variedad de patologías, dentro de las que destacan el cáncer pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>2</sup>.

Datos recientes señalan que el tabaco mata cada año en España a 56,000 personas y en el mismo estudio se identifica al tabaquismo como una de las causas principales de enfermedades respiratorias en España, causando el 87% de los cánceres de pulmón y el 93% de los casos de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)<sup>3</sup>.

Según los datos de la OMS, cada 10 segundos una persona muere en el mundo como consecuencia del tabaco y aproximadamente 3 millones de personas mueren al año por padecimientos relacionados con el tabaquismo y se estima que para el 2025 esta cifra se incrementará a más de 10 millones de muertes al año



por padecimientos relacionados con el tabaco, produciéndose el 70% de esas muertes en países en desarrollo como el nuestro<sup>4</sup>.

### **1.1 El Tabaquismo en nuestro país.**

Existen en México 55 millones de personas afectadas por el tabaco, además de que cada día mueren mas de 150 personas a causa del tabaco y al año suman mas de 55,000<sup>5</sup>.

En México mas de 14 millones de personas fuman y se estima que el 26.45% de la población entre 14 y 65 años fuma.

Cada año el gobierno eroga de 25-30 millones de pesos de gastos por enfermedades ocasionadas por el tabaquismo.

En las últimas décadas ha habido un incremento en el número de mujeres fumadoras.

### **1.2 Adicción a la Nicotina.**

El cigarro contiene mas de 4000 sustancias diferentes y la nicotina es probablemente el componente mas importante<sup>6,7</sup>.

La nicotina tiene efectos sobre el sistema nervioso central, donde origina sensaciones placenteras y de activación psicomotriz<sup>8</sup>.

Los daños a la salud aparecen después de su uso prolongado, los cuales se deben a la resistencia y la tolerancia que presentan la mayor parte de los órganos a sus efectos, lo que da lugar a que la dosis requerida para obtener las mismas sensaciones sean progresivamente mayores. En esto se basa el carácter adictivo tan potente de la nicotina. En este sentido, es probablemente más potente que la

heroína, el alcohol, la marihuana y la cocaína en tanto que sus efectos farmacológicos y conductuales pueden ser similares<sup>9</sup>.

## **2. FUNCIÓN PULMONAR Y EL CESE DEL TABAQUISMO**

Es sabido que el dejar de fumar disminuye la declinación de la función pulmonar en los pacientes con EPOC, sin embargo la influencia exacta del cese del tabaquismo sobre la inflamación de la vía aérea se encuentra aun en estudio.

Willemse y cols. encontraron un incremento en la concentración de células inflamatorias, como linfocitos, neutrófilos y niveles elevados de IL-8 y Proteína C Reactiva (PCR) en el esputo de pacientes con EPOC, 12 meses posteriores a haber suspendido el tabaquismo y se observó que después de los 12 meses, los porcentajes de eosinófilos y macrófagos tienden a decrecer, los que están relacionados con el proceso inflamatorio<sup>10</sup>.

## **3. NIVELES DE INTERVENCIÓN PARA DEJAR DE FUMAR**

El tratamiento para dejar de fumar puede ser desde el simple deseo del propio paciente con cesación espontánea, que tiene un éxito al año del 5 al 7%; materiales de autoayuda los cuales tienen un éxito de 1 al 2% superior a la cesación espontánea; el consejo anti tabaquismo, el cual tiene un éxito de 2 a 3% superior al cese espontáneo; las llamadas breves, con un éxito del 6 al 10% y la intervención intensiva con un éxito del 20 al 30% al año, las cuales se denominan intervenciones breves y las intervenciones intensivas.

### **3.1 Las intervenciones breves.**

Son aquellas realizadas por médicos de atención primaria en su consultorio o por cualquier otro profesional de la salud entrenado, en el marco de su práctica habitual. Se ha observado que el éxito de cesación tabáquica se duplica solo con la intervención breve respecto a la no intervención.

### **3.2 Las intervenciones intensivas**

Son las que tienen mayor éxito en el cese del tabaquismo, y el éxito al año se encuentra entre el 30 al 35% y consiste en entrevistas presenciales individuales o grupales, reiteradas con un seguimiento intenso del proceso de cesación, con un elevado tiempo de contacto, sin embargo, la desventaja radica en el bajo alcance poblacional (5%) dado que son pocos los individuos que están dispuestos a realizar intervenciones de esta naturaleza, además del acceso limitado a las mismas<sup>11</sup>.

## **4. TERAPIA COGNITIVO CONDUCTAL**

Las terapias conductuales constituyen una corriente extremadamente activa y vigorosa de psicoterapia. Hay una gran variedad de métodos procedimientos, innovaciones y teorías que se agrupan bajo esta modalidad, la mayoría de los métodos conductuales están vinculados a las teorías del aprendizaje, aunque este vínculo no siempre es directo.

La terapia cognitivo-conductual, en la clínica de ayuda para dejar de fumar del INER, se orienta en realidad a la modificación de las conductas que se observan a la mutua relación terapéutica, a la interpretación y a los fenómenos semejantes en

los que tanto se insiste en la psicoterapia tradicional, de tipo analítico y en formas afines.

El programa cognitivo conductual de la clínica de ayuda para dejar de fumar del INER, se conforma de 3 etapas, cada una de ellas con objetivos específicos que en conjunto, tiene la finalidad de asegurar el éxito de cada una de las personas que desean dejar de fumar. El éxito es definido como la capacidad de mantenerse sin fumar.

Las fases del programa son el pre-tratamiento, el tratamiento y el post-tratamiento.

En el pre-tratamiento, se realiza una entrevista psicológica, la que tiene como objetivo evaluar, seleccionar y asignar a los pacientes a un grupo, los criterios para ingresar a un grupo para dejar de fumar son tener deseos de dejar de fumar. El grado de dependencia al tabaco se mide de acuerdo al cuestionario de Fagerström, que permite conocer el grado de dependencia que el sujeto ha desarrollado por los efectos de la nicotina en el organismo.

En la fase de tratamiento, la parte psicológica consiste en 10 sesiones de terapia de grupo, basados en terapia racional emotiva, con realización de una historia clínica completa, examen físico, estudios de laboratorios y gabinete.

En el post-tratamiento, se continúa el contacto con los pacientes mediante un club de exfumadores<sup>12</sup>.

## **5. TRATAMIENTOS PARA DEJAR DE FUMAR**

El tabaquismo es una adicción crónica. Mientras que una minoría consigue la abstinencia definitiva después del primer intento de abandono, la mayoría de los fumadores persisten con periodos de remisión y recaída hasta que consiguen recuperarse definitivamente, por lo que la recaída en el tabaquismo es parte natural del proceso de recuperación. Por su condición de enfermedad crónica, es necesario entenderla como tal, por ende, los pacientes deben recibir atención continua e intervenciones reiteradas de consejo, apoyo psico-social y farmacoterapia. La alta frecuencia de las recaídas, refleja la naturaleza de la dependencia y la falla del paciente o del propio médico.

Afortunadamente a pesar de su naturaleza crónica, el tabaquismo es una adicción tratable, cuando se evalúa el proceso de la cesación tabáquica en los estudios epidemiológicos, se observan tasas de abandono espontáneo que van del 5 al 7% al año, mientras que con tratamientos de distinta índole, se logran promedios del 15 al 30%<sup>13</sup>.

### **4.1 Tratamiento farmacológico nicotínico y no nicotínico.**

Constituye una herramienta terapéutica eficaz, dado que duplica la posibilidad de éxito en un intento de cesación tabáquica a través del control de los síntomas de abstinencia. El tratamiento farmacológico de primera línea que incluye terapia de reemplazo de nicotina y bupropión<sup>14</sup>.

### **a) Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN)**

Consiste en la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de tabaco, en una cantidad suficiente como para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente como para crear dependencia.

La TRN actúa reduciendo la severidad de los síntomas de abstinencia, reduciendo las ansias de fumar (craving), disminuyendo la ganancia de peso hasta en un 50%, aunque sin evitarlo, además de que reduce las recaídas.

Algunas formas de administración de nicotina semejan rituales orales y conductas propias de tabaquismo, lo cual en algunos pacientes conlleva a un beneficio adicional<sup>15</sup>.

Las principales vías de aplicación de nicotina son: la aplicación en parche o transdérmica, chicles, inhalador bucal, spray nasal, tabletas sublinguales y pastillas de nicotina<sup>14,15</sup>.

### **b) Terapia Medica No Nicotina.**

El Bupropión (anfebutamona): Es el primer tratamiento no nicotínico útil en la terapia para dejar de fumar, este tratamiento ha sido utilizado y avalado en EUA desde 1997 y ha sido utilizado y comercializado en la Unión Europea. Se ha visto que el éxito para dejar de fumar es el doble que en los pacientes que utilizan placebo. Así mismo en el estudio de Tashkin y cols<sup>16</sup>, se observó el doble de éxito a las 12 semanas en pacientes que utilizaron bupropión, comparado con los que no lo utilizaron, esto se observó en pacientes con EPOC leve a moderado,

observando además que el efecto se continuó hasta 3 meses después de haber suspendido el medicamento<sup>17</sup>.

El efecto de bupropión sobre la adicción a la nicotina, es porque se trata de un antidepresivo dual, diferente a los tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina y otros; se comporta como un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, considerándose esta acción sobre los transmisores involucrados en los mecanismos centrales de la dependencia y la abstinencia respectivamente y, a nivel del SNC logra un efecto similar al de la nicotina, que atenuaría la necesidad de impulsos dopaminérgicos desencadenados por la adicción a la nicotina, disminuyendo la conducta de búsqueda de la droga y por ende la ansiedad y compulsión por el tabaco, además de que inhibe la activación de las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus, atenuando así la necesidad del síndrome de abstinencia<sup>18</sup>.

### c) **Nuevos tratamientos. Uso del Tartrato de Varenicline**

#### **Neurofisiología de la nicotina.**

Cada cigarrillo contiene entre 10 y 25 mg de nicotina, aminoácido compuesto de una piridina y un anillo pirrolidina. Siendo una base débil su mecanismo de absorción es por membrana pH-dependiente; y se facilita aún más por el pH de los cigarrillos que es ácido (pH 5.5). La nicotina una vez inhalada se absorbe rápidamente en la extensa superficie pulmonar llegando a circulación arterial, y de ahí al cerebro en solo 10 segs. Como la nicotina de la pipa es más alcalina (pH 8.5), se absorbe más rápidamente en la boca<sup>18</sup>. Su vida media es de 2 a 3 hrs. El 80% a 90% es metabolizada en hígado, riñón y pulmón. La nicotina es degradada a cotinina, nicotirina y nornicotina en el citocromo P-450<sup>18</sup>. La

nicotina es el responsable de la adicción. Un 20% de fumadores cotidianos desarrollan dependencia. Ello en parte se explica por sus efectos en la liberación de metencefalinas y  $\beta$ -endorfinas<sup>19</sup> y también por su unión a los receptores acetilcolina-nicotina (nACRs) que participan en la formación de memoria, ansiedad y adicción<sup>20</sup>. La nicotina no causa intoxicación y al interrumpirse el consumo de tabaco el síndrome de abstinencia se observa alrededor de la tercera semana<sup>21</sup>.

### **Tartrato de Varenicline**

Como sal tartrática es un agonista parcial selectivo para subtipos de receptores  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 acetilcolina-nicotina. Estudios electrofisiológicos in vitro y estudios neuroquímicos in vivo han mostrado que varenicline se une a receptores neuronal  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 acetilcolina-nicotina y estimula receptores mediante su activación, con niveles significativamente más bajos que con nicotina. El Tartrato de Varenicline bloquea la habilidad de la nicotina para activar a los receptores  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 y esto estimula el sistema dopamina en solo un 40%, dejando cieto tono dopaminérgico<sup>22</sup>.

La máxima concentración del varenicline ocurre dentro de 3 a 4 horas después de la administración oral. Su eliminación es de aproximadamente 24 hrs. El 92% del medicamento no sufre cambios químicos y es excretado a nivel renal. No hay cambios con respecto a la depuración del medicamento en pacientes con falla renal<sup>23</sup>.



Su forma de administración tiene dos etapas: una fase de impregnación en la cual del día 1 al 3 se administra 0.5 mg al día; y del día 4 al 7 se administra 0.5 mg cada 12 hrs. Otra fase de mantenimiento que va del día 8 hasta completar 12 semanas, durante el cual se administra 1 mg cada 12 hrs<sup>24</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

En el INER, una de las primeras causas de mortalidad es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), y un 10% de los fumadores activos la padecen. Por otra parte, la clínica de tabaquismo de esta misma Institución atiende aproximadamente de 300 a 350 pacientes al año, la mayoría de ellos con patología y co-morbilidad cardiovascular y pulmonar y de ellos el 10% padece EPOC<sup>25</sup>.

El tabaquismo es aceptado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias y neoplásicas que son la principal causa de muerte en México y en el mundo entero<sup>26</sup>.

El tabaco es el único producto que se conoce que es utilizado como esta indicado por sus fabricantes, mata a casi la mitad de sus usuarios, siendo responsable de más de 4 millones de muertes de cada uno de 2 fumadores regulares y de aproximadamente medio billón de personas actualmente vivas, estimando que el 8% de la población mundial podría morir a causa del tabaco si persiste fumando<sup>27</sup>.

El abandono de la adicción al tabaquismo por 30 a 60 días se acompaña de incremento de los niveles de HDL-colesterol, recuperando los exfumadores su cardioprotección<sup>28</sup>. También se sabe que dejar de fumar disminuye las tasas de muerte de origen cardiovascular<sup>29</sup>. Parece razonable, entonces, que los fumadores dejen de fumar, lo que no es sencillo; aun en nuestra propia clínica el éxito real oscila entre 35 y 50% al año<sup>30</sup>.

Por esta razón la utilización de varenicline, en pacientes fumadores con falla a tratamientos previos de TRN, se convierte en una alternativa prometedora, para permitir que estos pacientes tengan éxito para dejar de fumar.

**PREGUNTA:**

¿Cuál es la eficiencia de tartrato de varenicline en una población específica tal como los pacientes con fracaso a terapia cognitiva conductual más TRN previo?

**HIPÓTESIS:**

TRABAJO: El éxito para dejar de fumar en sujetos con intentos previos de abandono de tabaco con la utilización de agonista parcial  $\alpha 4$ - $\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina será al menos igual que con los sujetos que se reportan en la literatura.

NULA: El éxito para dejar de fumar en sujetos con intentos previos de abandono de tabaco con la utilización de agonista parcial  $\alpha 4$ - $\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina es menor que lo reportado en la literatura.

## **OBJETIVOS**

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

- Determinar el éxito para dejar de fumar con la utilización de agonista parcial  $\alpha 4$ - $\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina por tres meses en pacientes con recaída, previamente tratados en la Clínica para Dejar de Fumar del INER.

- **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Determinar el éxito para dejar de fumar a tres meses del tratamiento.
- Determinar y describir los síntomas de abstinencia (ansiedad y depresión) a lo largo del estudio.
- Describir y cuantificar los efectos adversos más comunes asociados con el uso del medicamento.

## **MATERIAL Y METODOS:**

De la base de datos de los pacientes que acudieron a la clínica de tabaquismo del INER del periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre de 2005, se eligieron a los pacientes con recaída (que fracasaron para dejar de fumar).

Este dato se conoce por un estudio sobre "Éxito para dejar de fumar en pacientes con EPOC", que se realizó en el año 2006.

Por lo tanto pacientes que asistieron en ese lapso de tiempo a la Clínica para dejar de Fumar del INER, y que participaron en la terapia para dejar de fumar, se incluyeron en el estudio. Se hizo la invitación vía telefónica.

### **Criterios del estudio:**

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes fumadores que hayan concluido la terapia cognitiva conductual para dejar de fumar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, dentro de los 3 años previos y que recayeron.

Pacientes mayores de 18 años de edad.

Actualmente tengan un comportamiento de fumador.

#### **Criterios de no inclusión:**

Pacientes que no desean participar en el estudio.

Alergia conocida al medicamento

**Criterios de exclusión:**

Pacientes que presenten efectos secundarios al medicamento.

Pacientes que deseen abandonar el estudio.

Pacientes con fracaso después de tratamiento llevado fuera del INER.

**Dosificación del medicamento**

Los pacientes recibirán el medicamento (tartrato de varenicline) con la siguiente dosificación:

1) Fase inicial: Del día 1° al 8° día:

a. Día 1° al 3°: Tableta 0.5 mg, una tableta cada 24 hrs vía oral.

b. Día 4° al 7°: Tableta 0.5 mg, una tableta cada 12 hrs vía oral.

2) Fase mantenimiento:

a. Del día 8° a las 12 semanas. Tableta 1 mg, una tableta cada 12 hrs vía oral.

**Seguimiento de los pacientes**

Para seguimiento de los pacientes, se realizara un control de citas, en la Clínica para dejar de Fumar, Instituto Nacional Enfermedades Respiratorias. El seguimiento completo de los pacientes, será de 12 semanas. Con el siguiente calendario:

- a) **Visita 0:** Explicación del medicamento. Se entregara el consentimiento informado. De aceptar participar, se le entrega receta e indicaciones para iniciar el medicamento (Fase inicial). Se realizara un cuestionario (este mismo se realizara en cada visita del paciente).
- b) **Visita 1:** A los 15 días (2 semanas). Se contestara la parte del cuestionario de seguimiento con respecto a abstinencia de fumar, depresión, ansiedad y efectos secundarios. Medición de CO exhalado.
- c) **Visita 2:** A los 30 días (4 semanas). Se contestara la parte del cuestionario de seguimiento con respecto a abstinencia de fumar, depresión, ansiedad y efectos secundarios. Medición de CO exhalado.
- d) **Visita 3:** A los 60 días (8 semanas). Se contestara la parte del cuestionario de seguimiento con respecto a abstinencia de fumar, depresión, ansiedad y efectos secundarios. Medición de CO exhalado.
- e) **Visita 4:** A los 90 días (12 semanas). Se contestara la parte del cuestionario de seguimiento con respecto a abstinencia de fumar, depresión, ansiedad y efectos secundarios. Medición de CO exhalado.



Como la tasa de éxito es el objetivo principal del estudio, la abstinencia al fumar encuestada en cada visita se validó con la medición de CO exhalado. Se consideró un valor por debajo de 10 ppm como negativo para fumar y se realizó una prueba de concordancia.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El tratamiento que se les esta invitando a utilizar es el medicamento actual que existe en el mercado y que esta probado. Lo que se pretende es probarlo en sujetos que ya habían recibido un tratamiento previo y fracasaron. Este no es un estudio experimental, por lo que no lleva un riesgo adicional.

## **ANÁLISIS ESTADISTICO.**

Para la descripción de los datos demográficos, patrón de consumo de tabaco, características de la dependencia, función pulmonar, efectos adversos, síntomas de abstinencia y tasa de éxito se empleó promedio y SD, así como frecuencias y porcentaje, según si la variable era numérica o categórica. Para las comparaciones de variables numéricas y categóricas entre dos grupos independientes se utilizó prueba de t student y  $X^2$ . Para la concordancia entre abstinencia por encuesta y abstinencia por CO exhalado, ambas dicotómicas, se usó la prueba de Kappa de Cohen.

## RESULTADOS

Del periodo del 2003 al 2006, se intentó localizar por teléfono a 83 sujetos que previamente se habían identificado que habían recaído. Se localizaron a 60 pacientes y se les invitó para que nuevamente intentaran dejar de fumar utilizando terapia farmacológica con varenicline. Asistieron 50 pacientes a la Clínica para conocer las bases de este estudio. De este grupo un total de 35 pacientes, decidieron participar, el resto por cuestiones económicas para poder adquirir el medicamento, no pudieron participar.

También en forma espontánea, acudieron pacientes que ya habían estado en la Clínica con tratamiento psicológico, pero que también habían fracasado. De estos pacientes solo participaron 12, de un total de 32.

Entre las dos formas de reclutamiento se obtuvo un total de 47 pacientes y 35 pacientes no participaron.

Las características de todo el universo de estudio, incluyendo los sujetos que no participaron y su comparación con los que si participaron están descritas en la Tabla 1. No hubo diferencia entre el grupo reclutado y el que no participó en relación con la edad, género, grado de adicción medida por el cuestionario de Fagerström y consumo de cigarrillos. En relación al tiempo de abstinencia sin fumar, los pacientes que si participaron se mantuvieron menos tiempo en abstinencia en comparación con el otro grupo que no participó ( $p < 0.05$ ). El numero de recaídas de los pacientes que participaron fue mayor en comparación con el otro grupo ( $p < 0.05$ ). Con respecto al hecho de haber tomado algún medicamento de Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN), todos los

participantes manifestaron uso de TRN, no así los que no entraron al estudio ( $p < 0.05$ ).

En relación con el grado de obstrucción evaluada con la espirometría y la disnea medida con el MRC, fueron similares entre los sujetos que no participaron y su comparación con los que si participaron, están descritas en la Tabla 2.

El comportamiento del mantenimiento de abstinencia, y el grado de motivación para mantenerse sin fumar a lo largo de los 3 meses, se presentan en la tabla 3. Con respecto a la abstinencia para fumar evaluada en las visitas de las semanas 2, 4, 8 y 12, el éxito fue de 77.8%, 66.7%, 96% y 95.5% respectivamente. La medición del CO exhalado, por visita a las 2 semanas fue de  $9.64 \pm 7.8$ ; a las 4 semanas  $6.33 \pm 4.7$ ; a las 8 semanas  $4.44 \pm 2.97$  y a las 12 semanas de  $3.36 \pm 2.32$ . (ANOVA  $p > 0.0001$ ). El éxito evaluado con el CO exhalado utilizando un punto de corte  $< 10$  ppm se presenta en la gráfica 1. A las 2 semanas fue de 55.6%; a las 4 semanas de 66.7%; a las 8 semanas de 92% y a las 12 semanas de 95.7% .

Los resultados en el promedio del grado de motivación para mantenerse sin fumar en cada visita (con una escala de 0 a 100% a través de todo el estudio fue el siguiente: a las 2 semanas de  $99.7 \pm 1.49$  %; a las 4 semanas, 100%; a las 8 semanas, 100% y a las 12 semanas también fue de 100%.

La validación de la abstinencia de lo que referían los pacientes en cada visita con la medición de CO exhalado mostró una alta concordancia (valor de Kappa) en cada punto en el tiempo a las 2 semanas (0.081); a las 4 semanas (0.092); a las 8 semanas (0.222) y a las 12 semanas (1.000).

Los resultados a las preguntas sobre presencia de depresión y ansiedad, en cada visita se muestran en la tabla 4 . Con respecto a la presencia de depresión por visita, a las 2 semanas el 6.7% de los sujetos la reportó; a las 4 semanas, el 3.3%; a las 8 semanas el 4% y las 12 semanas, el 4.5%. Para ansiedad, el porcentaje de pacientes fue el siguiente: a las 2 semanas fue 33.3%; a las 4 semanas, 45.2%; a las 8 semanas, 36% y las 12 semanas de 50%.

En la tabla 5 se describen los efectos secundarios durante todo el tratamiento. El efecto secundario que se presentó con mas frecuencia fue la nausea; con un promedio del 37% de la población en estudio. Su frecuencia en cada punto de tiempo durante el estudio fue similar, con una tendencia a disminuir.

También los pacientes manifestaban mareo, cefalea e hipersomnía. Otros efectos menos frecuentes fueron Síndrome ácido-péptico, dolor articular, lesiones eritematosas, etc y se reportaron como otros (Tabla 5). Ningún sujeto suspendió el tratamiento por estos efectos adversos.

#### **Apego a tratamiento:**

El 96% de los pacientes trajeron sus cajas vacías. Solo un paciente utilizó el medicamento 2 meses, ya no lo reinició a pesar de la recomendación. Se mantuvo en abstinencia hasta el final del estudio,

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que el éxito para dejar de fumar con varenicline a 3 meses es del 96% en sujetos que han tenido recaídas previas y han tenido el antecedente de haber utilizado para dejar de fumar un programa intenso con terapia cognitivo conductual más TRN. El éxito es superior en comparación con lo reportado por Douglas Jorenby y cols <sup>22</sup>, que con tratamiento a las 12 semanas presentaron un éxito del 43.9% . En el estudio de Gonzalez y cols <sup>23</sup>, el éxito reportado a las 12 semanas de tratamiento fue del 44%.

Una de las razones en este estudio de los porcentajes tan altos de abstinencia en un periodo corto, es múltiple. Entre ellos se encuentra la edad. Existen estudios que revelan que a mayor edad, mayor probabilidad de tener éxito, Rose et al, en su trabajo refiere como “predictores de éxito” una serie de factores que pueden predecir éxito; a mayor edad, alta motivación y más intentos previos. En este sentido nuestros pacientes tenían al menos varios intentos por dejar de fumar y todos habían estado en la Clínica en un programa formal para dejar de fumar. Además todos los sujetos habían utilizado previamente TRN, y el grado motivacional para dejar de fumar siempre se mantuvo alto.

La violación de la abstinencia deja al fumador frente a una nueva opción de elegir: continuar fumando o rescatar las motivaciones que lo llevaron a no fumar. Esta renovada oportunidad de elegir, suele ser crucial y puede marcar el pronóstico de la recurrencia. El hecho de que nuestros pacientes fueran nuevamente invitados a dejar de fumar por el médico de la clínica, con visitas frecuentes mantuvo a los sujetos más motivados y con menos opción de elegir volver a fumar. Aunque sabemos que el éxito va disminuyendo en el tiempo, por

lo que se requiere continuar observando el comportamiento de estos sujetos a lo largo de los siguientes nueve meses.

A pesar de que nuestro estudio, no es un ensayo clínico controlado, sin embargo, la ventaja de este estudio, es que se trata de una población muy homogénea, en el sentido que todos los sujetos tienen el antecedente de haber recaído, un grado de adicción muy importante de acuerdo al número de cigarrillos fumados y el puntaje alto que se obtuvo por Fagerström y haber participado en la Clínica en un programa intenso. Es decir todos los sujetos entraron en condiciones semejantes para tener un mayor éxito con este nuevo medicamento.

Con respecto a las recaídas (haber dado una fumada o fumar un cigarrillo, en cualquier momento del estudio), estos pacientes no se excluyeron, continuaban en el estudio. Judge et al, refieren que más del 50% de fumadores se mantienen en abstinencia las primeras semanas. En nuestro estudio apreciamos una disminución de la tasa de abstinencia a las 4 semanas de tratamiento (66%), mostrado en la Tabla 3. Esto se explica porque antes de las primeras 3 semanas de la abstinencia se presenta la dependencia química. Jorenby y cols<sup>22</sup> en su estudio, muestra que a las 4 semanas presentan una tasa de abstinencia del 43%. González y cols<sup>23</sup>, a las 4 semanas presenta una tasa del 48% de abstinencia. Así mismo en el trabajo de Tonsterd y cols<sup>24</sup>, en el mismo periodo de tiempo de 4 semanas presenta una tasa del 55%.

Durante las visitas (0, 15, 30, 60, 90 días) a los pacientes se les realizaban preguntas para obtener información de abstinencia, depresión, éxito para dejar de fumar, presencia de efectos secundarios. Se realizaron mediciones de CO

exhalado para confirmar abstinencia continua. Tomando en cuenta el trabajo de Serena Tonstad y cols <sup>24</sup>, se considero CO exhalado  $\geq 10$  ppm como fumadores, en ese trabajo se reporta como un marcador de abstinencia para dejar de fumar (éxito) del 64.1%; en nuestro estudio se tomo como éxito CO exhalado  $< 10$  ppm, con resultado a las 12 semanas del 95.5%.

Con respecto a los efectos secundarios, así como se reporta en trabajos previos ya citados, el síntoma que más se presentó fue la náusea en un total del 37% de los pacientes. No se surgió ningún abandono por el hecho de los efectos secundarios. Como medida para el control de la náusea, se indicaron medicamentos específicos, así como la disminución en algunos pacientes de la dosis a la mitad (0.5 mg) cada 12 hrs. Con esta dosis todavía se contaba con éxito para dejar de fumar, disminución de los efectos secundarios, y disminución del CO exhalado. En comparación con lo reportado por Jorenby y cols <sup>22</sup>, la náusea fue el efecto secundario (29.4%) más común, de leve intensidad en el 72%, moderado en 23% y severo 5% de los casos; solo 8 pacientes dejaron el programa por efectos secundarios. En el estudio de Gonzalez y cols <sup>23</sup>, la náusea fue el efecto secundario más común (28.1%), de características leve a moderada, solo el 2.6% de los pacientes no toleraron el medicamento. Tomando en cuenta el trabajo de Tonstad y cols <sup>24</sup>, el 11.9% de los pacientes presentaron eventos adversos que provocaran abandono de tratamiento; de estos eventos fueron nausea (3.2%), cefalea (1.0%) y depresión (0.8%). La náusea en el trabajo citado, disminuía en los días 3 a 15. Al comparar nuestros resultados, la frecuencia de la nausea fue más alta en nuestro estudio, aunque nosotros no medimos la intensidad del síntoma, ningún paciente abandonó el tratamiento por la gravedad del síntoma.

El apego al tratamiento se tomó en cuenta con el hecho de que los pacientes compraban su medicamento y al momento de la cita, traían sus cajas vacías (para aclarar dudas con respecto a la forma de toma o aclaraciones en general). Además el 98% de los sujetos siempre acudió a todas sus consultas.

En una revisión del manejo de la cesación del tabaquismo muy reciente, se comenta acerca de cómo se comporta la mente el fumador durante el proceso de dejar de fumar, por un lado de la balanza esta el sentir el deseo de abandonar el tabaco y por el otro lado de la balanza en contrapeso, este mismo deseo de parar la adicción en conflicto con la ansiedad por fumar (tensión motivacional); la dirección hacia donde se incline la balanza depende primordialmente de la actitud en como el sujeto va a afrontar este conflicto, lo importante es que el tratamiento puede modificar para bien, ya que cualquier intervención puede tener grandes efectos en la acción. En el presente estudio los sujetos mostraron siempre una muy alta motivación a lo largo del estudio, en forma sostenida e intensa, sin empañarse con la ansiedad que presentaron una no despreciable cantidad de pacientes durante el curso del estudio, motivación probablemente reforzada con la medicación dando como resultado una cifra mas que excelente de abstinencia a 12 semanas<sup>31</sup>.

En esta misma revisión se menciona<sup>32</sup>, que actualmente hay evidencia contundente de la utilidad de la intervención farmacológica y no farmacológica para tratar el tabaquismo, los cuales pueden hacer una diferencia real y verdadera; al menos la mitad de todos los intentos para dejar de fumar en el Reino Unido son hechos sin ningún tratamiento, 1 de cada 20 se hace con tratamiento óptimo. De esta forma el efecto de las estrategias para ayudar a dejar de fumar



sobre la prevalencia de tabaquismo (porcentaje de sujetos que dejan de fumar) si todos los fumadores hicieran 1 intento por año después de los 35 años de edad, el porcentaje de exfumadores es alto, a mayor edad se haga el intento la posibilidad de dejar de fumar es mayor, así tenemos que a los 50 años el porcentaje de abstinencia sería por arriba del 80%, nuestra cohorte con edad promedio de 51 años justamente mostrando una tasa de abstinencia de 96%, quizá mas alta porque al ser una muestra especial (recaídos) han hecho seguramente más intentos en dejar de fumar al año.

En resumen Varinecline es un medicamento para dejar de fumar, eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes que previamente han intentado dejar de fumar. Con un éxito a las 12 semanas de 96%, mucho más alto que lo que reportan los diferentes ensayos clínicos.

## **CONCLUSIONES**

- Varinecline es un medicamento para dejar de fumar, eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes.
- El éxito a las 12 semanas de tratamiento fue del 96%.
- El efecto secundario que más se presentó fue la náusea en el 37% en promedio en las 12 semanas de tratamiento.

## REFERENCIAS.

1. Fiore MC, Bailey WC, et al. Treating Tobacco use an dependecne Critical Practice Guideline. Services Public Health Service, June 2000.
2. Mc Ginnis JM, Forge WH. Actual Causes of Death in the United States. JAMA 1993; 270: 2207-2212.
3. Banegas JR, Diez-Ganon et al. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1988. Med Clin (Barc) 2001; 117: 692-694.
4. US Department of Health of Human services. The Health consequences of smoking 25 years of progress DHHS Publication CDC 89-8411 Atlanta Centers Disease Control, Office on Smoking and Health 1989.
5. Encuesta Nacional de las Adicciones 2002. Consejo Nacional contra las Adicciones, Subdirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramon de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Geografia y Estadística e Informatica.
6. Dube MF, Green CR. Methods of collection of smoke for analytical purposes recent adv. Tobacco 1982; 8: 42-102.
7. Warbutton DM, Wenses K, Shergold in facilitation of learning, and State Dependency with nicotine. Psicopharmacology 1986; 89: 55-59.
8. Willemse BWM. Ten-Hacken NHT, et al. Effect of 1 year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. Eur. Resp. Journal 2005; 26(5): 835-844.
9. Fiore MC, Bailey WC, et al. Treating Tobacco use an dependence Critical Practice Guideline. Rockville MD 2000 AHRQ Publication No. 00-0032.
10. Lancaster T. Self help intervencions for smoking cesaation (Cochrane Review) In the Cochrane library, issue 4 2004 Oxford: Updates Software.
11. Silagy C, Lancaster, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane library issue 4 2004 Oxford: Updates Software.
12. Sansores-Martinez RH, et al. Evaluación del programa cognitivo-conductual para dejar de fumar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1998; 11:29-35.
13. Hajek P, Best R, et al. Randomized comparative trial of nicotine poliacliex a transdermal patch, nasal spray and inhale. Arch Intern Med 1999; 159: 2033-2038.
14. Tashikin DP, Kanner R, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double blind, placebo controlled, randomized trial. Lancet 2001; 357: 1571-1575.
15. Cooper BR, Wang CM, et al. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion are mediated by a noradrenergic mechanism. Neuropsychopharmacology 1994; 11: 133-134.
16. Villalba CJ, Herrera KL et al. Prevalence of cigarette smoking Amog Employers of Mexico National Institute of Health. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: A507.

17. Sansores RH et al. Evaluación del programa cognitivo conductual para dejar de fumar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1998; 2(1): 29-35.
18. Christine N. Metabolism and biochemical effects of nicotine for primary care providers. *Med Clin N Am* 88 (2004) 1399-1413.
19. Wade. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of Nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2005, 162: 1441-1451.
20. Hughes. Why does smoking so often produce dependence? *Tobacco Control* 2001, 10: 162-164.
21. Ileana. Functional Nicotine Acetylcholine receptors on subplate Neurons in neonatal rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 92: 189-198, 2004
22. Jorenby DE et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 56-63.
23. Gonzales D, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1): 47-55.
24. Tonstad S, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 64-71.
25. Raul H Sansores et al. Manual del Programa Cognitivo Conductual de la clínica para dejar de fumar del INER. INER 1999.
26. El Tabaquismo Jose Ramon Calvo Fernández. Edit Cometa España 2003.
27. World Health Organization. World Health Statistics Annual: 1996, Ginebra 1998.
28. US. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. USDHHS, Centers for Disease Control. Office of Smoking and Health; 1990. DHHS Publication (CDC) 90-8416.
29. Moffatt RJ. Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis* 1988; 74: 85-89.
30. Doll R, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-991.
31. West R, Shiffman S. Smoking cessation: fast facts. Oxford: Health Press, 2007
32. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ*. 2007;335:37-41

## TABLAS DEL ESTUDIO

**Tabla 1. Datos demográficos y patrón de consumo**

	Grupo control <i>n</i> =47(%) X±SD	No Participantes <i>n</i> =35 X±SD	<i>p</i>
Edad (años)	51.23±11.54	48.2±13	NS
Genero M/F(%)	M 24 (51.1) F 23 (48.9)	M 17 (48.6) F 18 (51.4)	NS
Motivación (%)*	98.0±6.8	94±10.9	NS
CO (ppm)	13.96±9.5	14.14±9.35	NS
Tiempo de abstinencia maximo sin fumar (meses)	5.59±4.97	11.09±9.7	0.003
Indice tabaquico (p/a)	28.50±18.82	23.41±16.58	NS
Cigarros al dia al final	20.19±12.33	17.06±9.71	NS
Cuestionario de Fargeström (pts)	6.53±1.79	6.26±1.90	NS
Numero de recaidas	2.64±2.5	1.57±1.03	0.011
Terapia de Reemplazo Nicotina(%)	47 (100)	32 (91.4)	0.022
<b>TRN utilizada alguna vez(%)</b>			
Chicles de nicotina	30 (63.8)	26 (74.3)	NS
Parches de nicotina	36 (76.6)	21 (60)	NS

TRN (Terapia de Reemplazo de Nicotina).

Cuestionario de Fargeström (pts), para determinar dependencia a la nicotina, la escala de 4 a 10 pts

\*Motivacion de 0 a 100%. Prueba *t* student

**Tabla 2. Pruebas de función respiratoria**

	Grupo control <i>n</i> =47(%) X±SD	No Participantes <i>n</i> =35 X±SD	<i>p</i>
FEV1 (L)	2.55±1.01	2.55±1.10	NS
FEV1 predicho (%)	96.9±106	77.38±24.95	NS
FVC (L)	3.4±1.07	3.45±1.25	NS
FVC predicho (%)	87.54±18.27	83.56±16	NS
Relación FEV1/FVC	74.61±14.62	72.94±21.03	NS
FEV1/FVC<70	12 (26.1)	10 (29.4)	NS
Disnea	0.68±0.91	1.09±1.04	NS

Obstruccion (FVC/FEV1<70)

Disnea en la escala MRC (0 a 4 pts), califica funcionalidad. Prueba *t* student

**Tabla 3. Abstinencia y grado de motivación en las 12 semanas de seguimiento**

	X $\pm$ SD
<b>15 días (2 semanas) n=47</b>	
Abstinencia (%)	35 (77.8)
CO (ppm)	9.64 $\pm$ 7.8
Motivación (%)	99.7 $\pm$ 1.49
<b>30 días (4 semanas) n=31</b>	
Abstinencia (%)	22 (66.7)
CO (ppm)	6.33 $\pm$ 4.7
Motivación (%)	100
<b>60 días (8 semanas) n=25</b>	
Abstinencia (%)	24 (96)
CO (ppm)	4.44 $\pm$ 2.97
Motivación (%)	100
<b>90 días (12 semanas) n=22</b>	
Abstinencia (%)	22 (95.5)
CO (ppm)	3.36 $\pm$ 2.32
Motivación (%)	100

**Tabla 4. Depresión y ansiedad en cada una de las visitas**

<b>15 días (2 semanas) n=47</b>	
Depresión	3(6.7%)
Ansiedad	15(33.3%)
<b>30 días (4 semanas) n=31</b>	
Depresión	1(3.3%)
Ansiedad	14(45.2%)
<b>60 días (8 semanas) n=25</b>	
Depresión	1(4%)
Ansiedad	9(36%)
<b>90 días (12 semanas) n=22</b>	
Depresión	1(4.5%)
Ansiedad	11(50%)

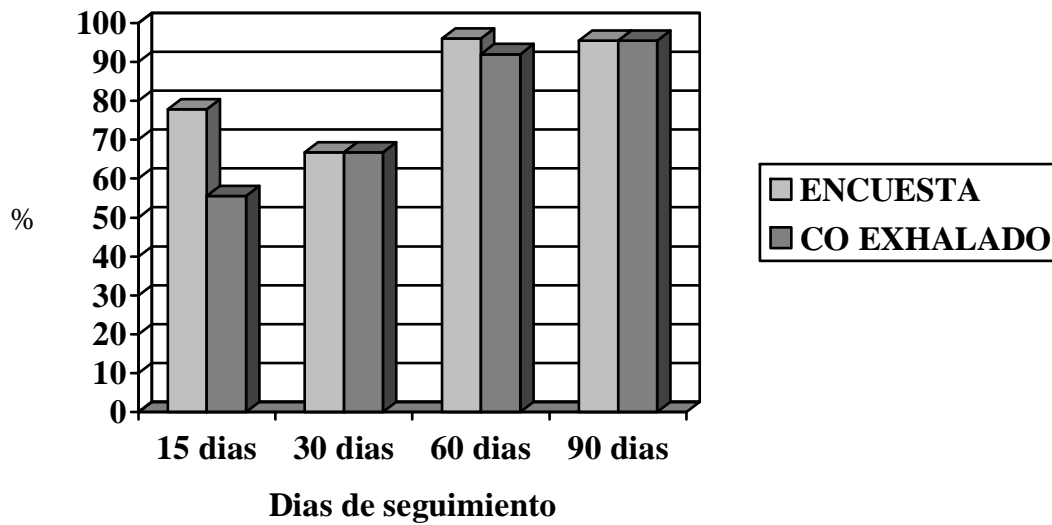
**Tabla 5. Efectos adversos por visita**

---

<b>15 días (2 semanas) n=47</b>	
Náusea	25(55.6%)
Mareo	3(6.7%)
Cefalea	5(11.1%)
Hipersomnia	4(8.9%)
Otros	7(14.9%)
<b>30 días (4 semanas) n=31</b>	
Náusea	13(41.9%)
Mareo	2(6.5%)
Cefalea	3(9.7%)
Otros	1(2.1%)
<b>60 días (8 semanas) n=25</b>	
Náusea	9(36%)
Mareo	4(16%)
Cefalea	3(12%)
Hipersomnia	1(4%)
Otros	2(8%)
<b>90 días (12 semanas) n=22</b>	
Náusea	8(36.4%)
Mareo	1(4.5%)
Cefalea	1(4.5%)

---

**Grafica 1. Tasa de éxito**



Porcentaje de éxito medido por encuesta en diferentes tiempos validado por CO exhalado, con concordancias (Kappa) por arriba de 0.95.



## APÉNDICE A

### DEPENDENCIA DE LA NICOTINA - TEST DE FAGERSTRÖM

Población diana: Población general fumadora. Se trata de una escala **heteroadministrada** de 6 ítems que valora la dependencia de las personas a la nicotina. Los puntos de corte son 4 y 7, donde menos de 4 es una dependencia baja, entre 4 y 7 es una dependencia moderada y más de 7 es una dependencia alta.

PREGUNTAS	RESPUESTAS	PUNTOS
¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo?	hasta 5 minutos	3
	entre 6 y 30 minutos	2
	31 - 60 minutos	1
	más de 60 minutos	0
¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido, como la biblioteca o el cine?	Sí	1
	No	0
¿Qué cigarrillo le molesta más dejar de fumar?	El primero de la mañana.	1
	Cualquier otro.	0
¿Cuántos cigarrillos fuma cada día?	10 ó menos	0
	11 - 20	1
	21 - 30	2
	31 o más.	3
¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?	Sí	1
	No	0
¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?	Sí	1
	No	0
<b>Puntuación Total</b>		

## APÉNDICE B

### Consentimiento de Información para el paciente

Por medio de la presente autorizó a participar en el proyecto titulado: “Utilización de un agonista parcial  $\alpha 4\text{-}\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina para dejar de fumar. En pacientes con recaída de la Clínica para dejar de fumar, INER”, registrado ante el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Se me ha explicado que el objetivo de este estudio es determinar el éxito para dejar de fumar con la utilización de agonista parcial  $\alpha 4\text{-}\beta 2$  de los receptores acetilcolina-nicotina en pacientes con recaída, previamente tratados en la Clínica para Dejar de Fumar del INER, por 3 meses.

Los resultados de este estudio permitirán adquirir nuevos conocimientos sobre el comportamiento de tratamiento para dejar de fumar, en pacientes con recaídas.

Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir al Departamento de Tabaquismo, se me realizará una espirometría, una medición de monóxido de carbono (CO) y contestar un cuestionario.

Declaro que se me ha informado ampliamente que el medicamento puede provocarme efectos secundarios tales como: náusea, vómito, sueños vividos u otros. Como beneficio derivado de mi participación tendré la valoración del estado actual de mi función pulmonar y mi estado neumológico, sin que requiera realizar algún pago.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio si lo considero conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal Dra. Alejandra Ramírez Venegas me ha dado la seguridad de que no se identificara a mi persona en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga del estudio.

Por último se me ha indicado que si yo tengo cualquier pregunta relacionada con este estudio, podré contactar al doctor:

Dr. Fulgencio Guillermo Díaz Orrostieta tel. 56 66 45 39 ext. 305

Por lo tanto doy el consentimiento a todo lo señalado anteriormente.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador Principal \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 1 \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 2 \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_