



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DR. ISMAEL COSIO VILLEGAS

**ESTUDIO COMPARATIVO PARA DETERMINAR EL ÉXITO PARA
DEJAR DE FUMAR CON VARENICLINE, EN PACIENTES
FUMADORES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA Y SIN ELLA**

T E S I S
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE SUB-ESPECIALIDAD EN:**

N E U M O L O G Í A

P R E S E N T A

DRA. DANITZA FERNÁNDEZ LARA

TUTORES DE TESIS:
DRA. ALEJANDRA RAMÍREZ VENEGAS
DR. RAFAEL HERNÁNDEZ ZENTENO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
Jefe del Servicio Clínico # 5
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

CO- TUTOR

Dr. Rafael de Jesús Hernández Zenteno
Médico Adscrito del Servicio Clínico # 5
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Rogelio Pérez Padilla
Director General
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr Jorge Salas Hernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Subdirector de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. Alejandra Ramírez Venegas
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Profesor Titular del Curso de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

DEDICATORIAS

A mis padres: Gracias porque me he convertido en la mujer y la Doctora que soy gracias a su ejemplo e inmenso e incondicional apoyo, no tengo como agradecerles todo lo que han hecho por mí. Los quiero...

A mis hermanos: Gracias porque a pesar de las diferencias que en ocasiones tenemos, son una de las partes más importantes de mi vida, sin la cuál me sentiría incompleta. Los quiero...

A ti Babe: Eres quien me hace querer ser mejor persona día a día. Gracias por dejarme compartir contigo el resto de nuestras vidas. ...

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Diseño del Estudio	14
Material y Métodos	14
Consideraciones Éticas	17
Ánalysis Estadístico	17
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Apéndices	29

RESUMEN

Estudio comparativo para determinar el éxito para dejar de fumar con varenicline, en pacientes fumadores con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y sin ella.

Fernández-Lara D, Ramírez-Venegas A, Hernández-Zenteno R, Mendez M, Regalado J, Sansores RH

Clínica para dejar de fumar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F.

Introducción: Un número importante de pacientes con EPOC no dejan de fumar a pesar de ser el tabaquismo la principal causa de esta enfermedad. En este sentido, los predictores para la cesación del tabaquismo continúan aún inciertos. **Objetivos:** Determinar los factores predictores de éxito para la cesación del tabaquismo, examinando el índice de éxito (IE) a los 12 meses, en pacientes fumadores con y sin EPOC, así como la presencia de factores adversos asociados al uso del Tartato de Varenicline

Métodos: Se incluyeron 31 y 63 pacientes con y sin EPOC respectivamente, quienes tenían historia de intentos previos de abandono del tabaco (IA) en la Clínica para dejar de fumar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se invitaron para recibir tratamiento farmacológico con Tartato de Varenicline TV. 14 sujetos con EPOC y 46 sin EPOC, recibieron también Terapia Cognitivo Conductual (TCC). El diagnóstico de EPOC se determinó de acuerdo a la relación FEV1/FVC post-broncodilatador < 0.70. El IE fue evaluado a los 12 meses, se realizó seguimiento telefónico y consultas médicas. La motivación fue valorada con una escala análoga visual (EAV).

Resultados: Las diferencias principales entre los grupos fueron: edad promedio 60 ± 10 versus 47 ± 11 años, paquetes/años fumados 37 ± 18 versus 22 ± 14 , y CO exhalado 16 ± 10 versus 12 ± 8 para pacientes con y sin EPOC respectivamente, fueron estadísticamente significativos ($p < 0.005$), sin embargo el número de intentos de abandono previos 2 ± 3 versus 2.3 ± 2.7 no lo fue. La tasa de éxito para el abandono del tabaco a 12 meses fue de 48.9%, siendo ésta del 41.3% para pacientes con EPOC y del 58.7% para pacientes sin EPOC.

El efecto adverso más reportado fue ansiedad en 20 pacientes (21.3%), náusea en 11 sujetos (11.7%), depresión reportada en 4 casos (4.2%), dolor torácico en 3 sujetos (3.2%) y mareo, insomnio, somnolencia y cefalea en 2 pacientes cada uno con un porcentaje respectivo de 2.1%.

Conclusiones: La presencia de EPOC no es un factor determinante para la cesación del tabaquismo. El tratamiento con Tartato de Varenicline en este estudio conlleva un 48.9% de éxito para dejar de fumar a un año de seguimiento. El apego al tratamiento a base de Varenicline durante 12 semanas puede considerarse como un factor predictor de éxito para la cesación de tabaquismo tanto en pacientes con y sin EPOC.

INTRODUCCIÓN

1. EL TABAQUISMO COMO PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

En la actualidad, el tabaquismo es considerado como una enfermedad adictiva crónica, capaz de causar la muerte prematura en más de la mitad de los que la padecen ⁽¹⁾.

El tabaco es el único producto que si se utiliza como sus fabricantes lo indican, mata a casi la mitad de sus usuarios, siendo responsable así de más de 4 millones de muertes al año en todo el mundo.

El tabaquismo constituye la principal causa de muerte evitable en todo el mundo. En el año 2000, el tabaco causó la muerte de casi 5 millones de personas, tan solo en el continente americano las enfermedades asociadas al consumo de tabaco fueron responsables de aproximadamente 1 millón de defunciones, más de la mitad de esas muertes (600,000) ocurrieron en América Latina, lo que representa el 18% de todas las muertes ⁽²⁾. Actualmente el tabaquismo es responsable de más muertes que las ocasionadas de manera conjunta por el SIDA, el abuso del alcohol y las drogas ilegales, accidentes de tránsito y otras muertes violentas ⁽³⁾. Si las tendencias actuales no se revierten, para el año 2030 cerca de 10 millones de personas morirán en todo el mundo por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, incluyendo tanto a los fumadores activos como a quienes se exponen de manera involuntaria al humo de los cigarrillos. El 70% de esas muertes ocurrirán en países en desarrollo ⁽²⁾.

El tabaquismo activo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), y el abandono del mismo es el único tratamiento efectivo para disminuir los síntomas respiratorios, la hiperreactividad bronquial y reducir la progresión de la enfermedad. ⁽⁴⁾

1.1 EL TABAQUISMO EN MEXICO

En México, el tabaquismo se considera un problema prioritario de salud, pues diariamente fallecen 165 personas por esta causa (60, 225 al año).

El Sector Salud gasta anualmente 29 mil millones de pesos en el tratamiento de sólo 3 padecimientos relacionados con el tabaquismo: enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer pulmonar.

Existen 2 tendencias importantes del tabaquismo en México en particular, y en los países en desarrollo en general: el inicio del consumo de tabaco en edades cada vez más tempranas, así como el mayor porcentaje de mujeres fumadoras. En nuestro país, la edad media de inicio en el consumo de tabaco ha sufrido un progresivo descenso, para situarse actualmente alrededor de los 13 años; en lo que se refiere a la relación de géneros, en los adolescentes es de 1:1, en tanto que en adultos es de 2:1.5

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones en 2002, en México hay cerca de 16 millones de fumadores activos, lo que representa 26.4% de los individuos de 12 a 65 años de la población urbana y 14.3% de la rural. En lo que respecta a los no fumadores, más de la mitad (55.4%) señalaron no serlo (29 millones) en el área urbana y 70.7% en la rural (11 millones).

También es importante mencionar a los ex fumadores, pues se sabe que el porcentaje de recaídas es muy alto; en esta encuesta se encontraron nueve millones de ex fumadores, que representan 18.2% de la población urbana entrevistada y 2 millones (15%) de la rural. Con relación a la población urbana que mencionó estar expuesta involuntariamente al humo del tabaco se encontró una prevalencia de 36.1% (14 millones), con más de la mitad (57.4%) de fumadores pasivos entre los 12 y 29 años de edad, lo que equivale a más de 8 millones de personas expuestas involuntariamente al humo del tabaco. ⁽⁵⁾

1.2 ADICCION A LA NICOTINA

La nicotina, que es uno de los principales componentes activos presentes en el tabaco y una de las sustancias psicoactivas con mayor poder adictivo que se conoce, siendo aún más adictiva que la cocaína ⁽⁶⁾.

Una vez que el fumador inhala el humo del cigarro, la nicotina llega rápidamente al cerebro (6 a 8 segundos) y se une a receptores nicotínicos acetilcolinérgicos (RnACh), que son canales iónicos formados por 5 subunidades y están codificados por 17 genes.

Existen varios subtipos de estos receptores; sin embargo, los más importantes para el establecimiento de la adicción a la nicotina son los $\alpha 4\beta 2$ que están formados por dos subunidades $\alpha 4$ y tres $\beta 2$; que tienen sitios de alta afinidad para la unión de dos moléculas de nicotina ⁽⁷⁾.

Son varios los sitios en el sistema nervioso central donde se encuentran este tipo de receptores; hablaremos de los que se encuentran en el circuito de recompensa del cerebro en el sistema dopaminérgico mesolímbico, específicamente en el núcleo accumbens y en el área ventral tegmental (AVT), en los cuales la nicotina induce la liberación de dopamina y en consecuencia produce una sensación de placer y bienestar que juega un papel determinante en el establecimiento de la dependencia física ⁽⁸⁾.

2. IMPORTANCIA DE DEJAR DE FUMAR

Como ya se mencionó con anterioridad, el tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC, por lo que su suspensión disminuye el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

En pacientes con EPOC, el cese de tabaquismo se insiste para evitar la progresión de la enfermedad; aún en EPOC grado III-IV, esta maniobra disminuye la aceleración con la que cae la función pulmonar y mejora la sobrevida comparada con los pacientes que continúan fumando. ⁽⁴⁾

Se ha evidenciado en fumadores una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado con elevación de marcadores como proteína C reactiva, fibrinógeno, Interleucina 6 (IL-6), marcadores de la función endotelial tales como hematocrito, Dímero D y antígeno activador del plasminógeno tisular.

Aunque la mayoría de estos marcadores reducen sus niveles después de varios años de suspendido el tabaquismo, algunos como la proteína C continúan elevados. Este estudio sugiere que continuar fumando incrementa el riesgo cardiovascular en presencia o ausencia de EPOC ⁽⁹⁾.

3. FUNCION PULMONAR Y EL ABANDONO DEL TABAQUISMO

Si bien es sabido que dejar de fumar disminuye la velocidad de declinación de la función pulmonar en los pacientes con EPOC principalmente, la influencia exacta de esta medida sobre la inflamación de la vía aérea se encuentra aún en estudio.

Willemse y colaboradores encontraron un incremento en la concentración de células inflamatorias tales como linfocitos, neutrófilos y niveles elevados de interleucina 8 (IL-8) y de proteína C reactiva en el esputo de pacientes con EPOC; 12 meses posteriores a la suspensión del tabaquismo se observó que los niveles de eosinófilos y macrófagos, relacionados al proceso inflamatorio, habían descendido dándole así peso al cese del tabaco para disminuir el proceso infalamatorio en la vía aérea de los fumadores. ⁽¹⁰⁾

4. NIVELES DE INTERVENCION PARA DEJAR DE FUMAR

El tratamiento para dejar de fumar puede ser desde el simple deseo del propio paciente con cesación espontánea, presentando un éxito anual del 5 al 7%; materiales de autoayuda con los que se obtiene un éxito adicional del 1 al 2%.

El consejo antitabaquismo tiene un 2-3% positivo de éxito con intervenciones ya sean breves por parte de los médicos de atención primaria y personal de salud en general; sin embargo, las intervenciones intensivas como lo son las entrevistas individuales o grupadas aunadas a un intenso seguimiento del proceso de abandono aumentan el éxito hasta un 30-35%. ⁽¹¹⁾

a. INTERVENCIONES BREVES

Son aquellas realizadas por los 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 con respecto a la no intervención.

b. INTERVENCIONES INTENSIVAS

Son las que tienen mayor éxito en el cese del tabaquismo, y el éxito anual asciende al 30-35% 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.

5. TRATAMIENTOS PARA DEJAR DE FUMAR

El tabaquismo debe ser considerada una adicción crónica y 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, los pacientes deben recibir atención médica continua e intervenciones reiterativas 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%

a. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Este tratamiento 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, bupropión y varenicline. ⁽¹²⁾

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 del tabaquismo, lo cual en algunos pacientes con lleva a un beneficio adicional.

Las principales vías de aplicación de nicotina son la aplicación en parches o transdérmica, chicles, inhalador, spray nasal, tabletas sublinguales y pastillas de nicotina.

b) TERAPIA MEDICA NO NICOTINICA

BUPROPION (ANFEBUTAMONA):

Es el primer tratamiento no nicotínico útil en la terapia para dejar de fumar, este tratamiento ha sido utilizado y avalado en Estados Unidos desde 1997 y ha sido comercializado también en la Unión Europea; se ha visto que el éxito para dejar de fumar es del doble que en los pacientes que utilizan placebo.

En un estudio realizado por Taskin y colaboradores se observó el doble de éxito a las 12 semanas en pacientes que utilizaron Bupropión, comparado con los que no lo utilizaron, en pacientes con EPOC se observó que el efecto se continuó hasta tres meses después de haber suspendido el medicamento.

El efecto del bupropión sobre la adicción a la nicotina, es porque se trata de un antidepresivo dual, diferente de 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 Sistema Nervioso Central 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.

TARTRATO DE VARENICLINE

Este nuevo y promisorio medicamento para el tratamiento del tabaquismo fue aprobado recientemente por la FDA; es un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, que bloquea la acción de la nicotina a este nivel, disminuyendo la urgencia por consumir la droga así como el síndrome de abstinencia. Además, también disminuye el efecto de recompensa de la nicotina.

Sus mecanismos de acción ocurren por dos vías: como agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$, determina un nivel de estimulación dopaminérgica leve a moderada, lo que reduce los síntomas del síndrome de abstinencia, y al ocupar el receptor nicotínico impide que otros agonistas, como la nicotina, se unan al sitio. En consecuencia, si un paciente que está intentando dejar de fumar vuelve a hacerlo no será capaz de obtener el mismo efecto de recompensa que normalmente obtenía al fumar. ⁽¹³⁾

Se han realizado diversos estudios clínico controlados, aleatorizados donde se ha demostrado que el tratamiento para dejar de fumar con Tartato de Varenicline es superior que el placebo. ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Datos de 3 de estos estudios sugieren que el Varenicline es incluso superior que el Bupropión. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

En dos estudios de diseño idéntico para evaluar la eficacia de Varenicline, se asignaron de manera aleatoria a 2052 sujetos el uso de varenicline a una dosis de 1mg dos veces al día o bupropión a una dosis de 150mg dos veces al día o placebo. ^(14,15)

Al finalizar 12 semanas la tasa de abandono de tabaquismo fue mayor significativamente entre los sujetos que habían recibido Varenicline que en aquellos a quienes se les dio

Bupropión o placebo; al día 7 (7 días previos de abstinencia) la prevalencia de abstinencia en ambos estudios fue del 50% aproximadamente para los pacientes que recibieron varenicline, 36% en los que habían recibido Bupropión y 21% para el grupo de placebo.

Cincuenta y dos semanas después de haber iniciado el estudio (9 meses después de haber descontinuado el fármaco), la prevalencia del día 7 para el grupo de varenicline fue del 29%, 23% para el grupo de Bupropión y 15% para el de placebo.

Al año de seguimiento, el varenicline se mostró superior que el placebo en ambos estudios en relación a la abstinencia continua de la semana 9 a la 52, pero solo uno de estos estudios demostró eficacia superior del varenicline sobre el bupropión ⁽¹⁴⁾.

Otro estudio acerca del mantenimiento de la abstinencia, evaluó el efecto de 12 semanas más de uso de varenicline comparado con placebo en fumadores que se habían mantenido en abstinencia después de 12 semanas de haber recibido varenicline abiertamente ⁽²⁰⁾. La tasa de abstinencia continúa entre los sujetos aleatorizados para recibir 12 semanas más de varenicline fue superior que en aquellos a quienes se les dio placebo por el periodo de un año (OR 1.34; IC 95% (1.06-1.69); p 0.02), lo que sugiere que el tratamiento continuo con varenicline por 6 meses podría ser benéfico.

En 2 estudios abiertos se comparó el uso de varenicline con la terapia de reemplazo con nicotina. En una muestra de 412 pacientes en el Reino Unido, se evaluaron periodos cortos de abstinencia (4 semanas después del último día de fumar) y fueron mayores en el grupo de varenicline comparado con el uso de terapia sustitutiva de nicotina (OR 1.70; IC 95% 1.09-2.67) ⁽²¹⁾.

En las guías norteamericanas para la cesación del tabaquismo el Varenicline está considerado como fármaco que puede ser utilizado ya sea de primera o segunda línea para dejar de fumar y es tratamiento de elección para aquellos fumadores que nunca han recibido tratamiento farmacológico o incluso en aquellos con varios intentos y que los tratamientos farmacológicos previos han fallado. ⁽²²⁾

Los candidatos para este tratamiento deben tener evidencia de motivación personal para dejar de fumar. El uso de varenicline está contraindicado durante el embarazo y la lactancia hasta que su seguridad sea ampliamente demostrada.

Para pacientes en quienes se va a iniciar el tratamiento con Varenicline, la meta para dejar de fumar y suspenderlo es una semana. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 0.5 mg una vez al día por tres días, como dosis de ajuste, posteriormente 0.5 mg dos veces al día por cuatro días más y a partir de la segunda semana de tratamiento, la dosis es de 1 mg 2 veces al día.

Ya que el 80% del varenicline es excretado por orina no es necesario realizar ajustes en caso de falla hepática y en caso de falla renal con una depuración de creatinina menor de 30ml/minuto se debe realizar una disminución en la dosis a 0.5mg al día. No es necesario ningún tipo de seguimiento con pruebas de laboratorio.

TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL

Las terapias conductuales constituyen una corriente extremadamente activa y vigorosa de psicoterapia. En la clínica para dejar de fumar del INER, la terapia cognitivo conductual se conforma de 3 etapas, cada una de ellas con objetivos específicos que en conjunto, tienen la finalidad de asegurar el éxito de cada una de las personas que dejan de fumar. En este caso se define éxito como la capacidad de mantenerse sin fumar.

Las fases del programa son: Pre-tratamiento, tratamiento y post- tratamiento.

En el pre-tratamiento, se realiza una entrevista psicológica, que tiene por objetivo evaluar, seleccionar y asignar los pacientes a un grupo y se mide el grado de dependencia que ha desarrollado el sujeto mediante la aplicación del cuestionario de Fagerström. Antes de ingresar se debe determinar la motivación que tiene el individuo para dejar de fumar, y es necesario que se encuentre en fase de preparación o acción.

En la fase de tratamiento, la parte psicológica consiste en 10 sesiones de terapia de grupo, basados en terapia racional emotiva. Al mismo tiempo que la terapia, se lleva un tratamiento médico, con una valoración médica que incluye historia clínica, examen físico,

radiografía de tórax, electrocardiograma, estudios de laboratorio como citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos, citología de expectoración y espirometría con broncodilatador. A los pacientes que ameritan tratamiento médico se les administra además del seguimiento médico continuo en la clínica.

En el post tratamiento, se continúa el contacto con los pacientes mediante un club de exfumadores

JUSTIFICACIÓN

Una de las primeras causas de mortalidad en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), y de estos pacientes aproximadamente el 10% son fumadores activos.

La clínica para dejar de fumar del INER consulta aproximadamente entre 300 y 350 pacientes al año, de los cuales la mayoría se presentan con patologías pulmonares y cardiovasculares asociadas al tabaquismo.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC; el abandono del tabaquismo es el único tratamiento efectivo para disminuir los síntomas respiratorios y la caída de la función respiratoria (FEV1), por lo que reduce la progresión de esta enfermedad. Recientemente se evaluó en la clínica, el éxito del programa para dejar de fumar en pacientes con EPOC en comparación con los que no tienen EPOC, siendo el éxito similar para ambos grupos (35% al año).

El tratamiento con varenicline (agonista parcial de la nicotina), se introdujo en México desde hace un año y medio. No existen estudios que evalúen el éxito para dejar de fumar con varenicline en pacientes que ya tienen diagnóstico de EPOC.

Por lo antes expuesto realizaremos un estudio que evalúe el éxito de varenicline en sujetos que acuden a un programa para dejar de fumar y tienen EPOC y los predictores de éxito en esta población

PREGUNTA

¿Cuál es la eficiencia del Tratamiento de Varenicline en pacientes con y sin EPOC como terapia para dejar de fumar ?

HIPÓTESIS

HIPOTESIS DEL TRABAJO: El éxito para dejar de fumar con Varenicline en sujetos con EPOC es mayor a los sujetos que reciben Varenicline y no padecen EPOC

HIPOTESIS NULA: El éxito para dejar de fumar con Varenicline en sujetos con EPOC es similar a los sujetos que reciben Varenicline y no padecen EPOC.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Comparar el éxito para dejar de fumar con varenicline entre sujetos con EPOC y sin EPOC en el lapso de un año

- **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Determinar el éxito para dejar de fumar utilizando el tratamiento a base de Tartato de Varenicline

- Establecer el éxito del abandono de tabaquismo a los 12 meses de tratamiento

- Identificar y describir los síntomas de abstinencia a lo largo del estudio

- Definir y cuantificar los efectos adversos más comunes asociados con el uso del medicamento

- Determinar los factores predictores de éxito para dejar de fumar en sujetos con EPOC y sin EPOC

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, con intervención farmacológica

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que acudieron a la clínica para dejar de fumar del INER en el periodo comprendido entre Enero 2007 y Abril 2008 que aceptaron participar en el proyecto.

Se clasificó a los pacientes con y sin la presencia de EPOC de acuerdo a los criterios de espirometría con broncodilatador de la ATS-ERS, dicha espirometría se realizó al inicio del programa, definiéndose como EPOC a la presencia de patrón obstructivo con relación FEV1/FVC menor de 70%.

Las espirometrías fueron realizadas por un técnico capacitado y especializado para realizar este estudio con un espirómetro marca Sensor-Médics, Vmax. Series 2130 v6200 Autobox DL.

Además del diagnóstico de EPOC, en la primer consulta a la Clínica para dejar de Fumar del INER, se preguntaron las siguientes variables para determinar si son predictores de éxito como : edad, sexo, grado de adicción, intentos previos, motivación.

El grado de adicción se determinó de acuerdo al test de Fagerström, el cual tiene un puntaje máximo de 10, considerando de 0-4 puntos de dependencia leve, 5-6 puntos dependencia moderada y 7 ó más puntos dependencia alta (Ver apéndice A).

Los pacientes fueron invitados al estudio y previa explicación por parte del médico y la firma del consentimiento informado (Ver apéndice B) recibieron el Tartato de Varenicline con la siguiente dosificación:

- 1) *Fase inicial:* del día 1 al día 8:
 - a) Del día 1 al día 3: Tabletas de 0.5mg, una tableta cada 24 horas vía oral por las mañanas
 - b) Del día 4 al día 7: Tabletas de 0.5mg, una tableta cada 12 horas vía oral

- 2) *Fase de mantenimiento:*
 - a) Del día 8 hasta completar la 12ª semana: 1 tableta de 1 mg cada 12 horas vía oral

Para el seguimiento de los pacientes, se realizó un control de citas en la Clínica para dejar de fumar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

El tratamiento completo de los pacientes fué de 12 semanas con un seguimiento de hasta 12 meses. Con el siguiente calendario:

- a) **Visita 0:** Explicación del estudio. Se entrega el consentimiento informado y si desea participar se incluirá en un grupo de Terapia Cognitivo Conductual y se le entregó receta e indicaciones para iniciar el medicamento (Fase inicial). Se aplicó el cuestionario de Fagerström, y se realizó espirometría.

- b) **Visita 1:** A los 15 días (2 semanas). Se contestará un cuestionario de seguimiento del paciente con respecto a la abstinencia de fumar, depresión, ansiedad y efectos secundarios.

- c) **Visita 2:** A los 30 días (4 semanas). Se contestará el cuestionario de seguimiento ya descrito.

- d) **Visita 3:** A los 90 días (12 semanas). Se contestará el cuestionario de seguimiento y se exhortará al paciente a continuar en abstinencia.

Se realizará un seguimiento mensual ya sea por medio de llamada telefónica o por medio de la visita médica; se cuestionarán aspectos de abstinencia, presencia de efectos colaterales, motivación para continuar con la abstinencia, al mismo tiempo que se les anima a continuar en abstinencia.

En cuanto a las sesiones de la terapia cognitivo conductual se realizaron 10 sesiones, 2 veces a la semana, con una duración de 90 minutos cada sesión.

El seguimiento por encuestas telefónicas se realizó por el médico encargado del trabajo o por el personal de la Clínica para dejar de fumar del INER y en caso de no encontrarse el paciente se realizó de forma indirecta solo a familiares directos (padres, hijos o cónyuges) mayores de 18 años capaces de responder las preguntas.

Se definieron como **casos exitosos** aquellos que permanecieron sin fumar en un periodo de 12 meses y los **casos recaída** como aquellos que volvieron a fumar o aquellos que no contestaron 4 llamadas telefónicas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes fumadores que acudieron a la clínica para dejar de fumar del INER dentro del periodo entre Enero del 2007 y Abril del 2008
- Edad mayor de 18 años de edad
- Firma del consentimiento informado y que aceptaran participar en el estudio.
- Pacientes sin alergias conocidas al medicamento Tartato de Varenicline

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Alergias conocidas al Tartato de Varenicline
- Pacientes con historia de Epilepsia o enfermedades psiquiátricas ya diagnosticadas

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El tratamiento que se les está invitando a usar a los pacientes es el medicamento actual que está disponible ya en el mercado y que está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) desde el 11 de Mayo de 2006

Lo que se pretende es utilizarlo en pacientes con tabaquismo activo ya sea con EPOC y sin EPOC y ver cómo se comportan ambos grupos con su utilización.

No se trata de un estudio experimental por lo que no confiere un riesgo para los pacientes que utilicen el medicamento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedios con desviación estándar en las variables de distribución normal. Se utilizó la prueba t de student para comparar a los grupos.

La población de estudio se analizó por periodo de tiempo de abstinencia, comparando el éxito entre ambos grupos (EPOC versus NO EPOC) conforme a grupos por medio del análisis de X^2 .

Se realizó la prueba de regresión lineal para ver cuáles factores podrían ser considerados como predictores del éxito para dejar de fumar.

RESULTADOS

Se recibieron 187 pacientes que acudieron de manera voluntaria a la clínica para dejar de fumar del INER en el periodo de Enero del 2007 a Abril del 2008, de estos pacientes ,19 no pudieron adquirir el medicamento. 168 pacientes fueron los que consumieron Tartato de Varenicline y de estos 94 completaron el seguimiento a 12 meses (Cuadro 1).

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, el 50% (47 pacientes) pertenecen al género masculino y el otro 50% correspondiente al sexo femenino, la edad promedio en años fue de 52 (± 12). El 85.1% de los pacientes no presentaban comorbilidad alguna (80), 3 pacientes refirieron ansiedad (3.2) sin recibir tratamiento médico, 9 pacientes tenían el antecedente de depresión manejada con tratamiento farmacológico y resuelto al momento de iniciar este estudio y 1 paciente esquizofrénico controlado.

En cuanto a pruebas de función respiratoria, la FVC en litros promedio fue de 3.3 (± 1), el FEV1 de 2.5 (± 1) litros y la media de la relación FEV1/FVC fue 77 ± 22 .

El Monóxido de Carbono promedio de 13 (± 10), en cuanto al grado de adicción evaluado con el test de Fagerström la media fue de 7 (± 2) con un índice tabáquico de 26 (± 16), un promedio de cigarros al día de 19 (± 10).

La motivación medida entre los participantes fue del 93% (± 11), el promedio de recaídas anteriores para dejar de fumar fue 2 (± 2) y entraron a la Terapia Cognitivo Conductual 60 pacientes correspondientes al 63.8% de los que cumplieron seguimiento a 12 meses, de los cuales solo el 23.3% correspondía al grupo de EPOC (14).

Se realizó diagnóstico de EPOC en 31 pacientes correspondientes al 33% (Figura 1 y Cuadro 2).

Al realizar la comparación entre los grupos con y sin EPOC se mostraron los siguientes datos (Cuadro 2) :

La distribución por edad fue significativa entre ambos grupos, siendo de 60 ± 10 años para el grupo EPOC y 47 ± 10 para el grupo sin EPOC, con una $p = 0.000$. En cuanto a género el 48% de los pacientes con EPOC (15) correspondían al sexo masculino y 32 pacientes fueron mujeres (51%) $p = 0.826$. En cuanto a los niveles de dependencia, el puntaje del Test de Fagerström para el grupo de EPOC fue 7 ± 1.5 , comparado con el grupo no EPOC 6 ± 1 , con una $p = 0.528$. El índice tabáquico del grupo EPOC 37 ± 3.5 y el grupo no EPOC de 22 ± 12 , $p = 0.000$; el número de cigarros fumados al día en el grupo EPOC 17 ± 10 comparado con 19 ± 10 del grupo no EPOC con una $p = 0.338$. Las recaídas anteriores fueron similares entre ambos grupos 2 ± 2 y 2 ± 3 para los grupos EPOC y no EPOC respectivamente con $p = 0.821$. La motivación fue igual en los 2 grupos 93 ± 11 con $p = .984$.

En las pruebas de función respiratoria el VEF1 en litros del grupo EPOC fue 1.5 ± 0.63 y en el grupo no EPOC 2.9 ± 0.76 con una $p = 0.000$ y la CVF en los pacientes con EPOC 2.7 ± 0.9 y en los pacientes sin EPOC 3.5 ± 0.90 con una $p = 0.000$. La VEF1/CVF en el grupo EPOC de 52 ± 10 , y en el grupo no EPOC de 90 ± 15 , $p = 0.000$. El nivel basal promedio de monóxido de carbono exhalado en el grupo EPOC de 16 ± 11 y en el grupo sin EPOC 12 ± 9 con $p = 0.048$. Los pacientes que se lograron incluir para recibir terapia cognitivo conductual fueron 14 (23.3%) para el grupo de EPOC Y 46 (76.7%) para el grupo sin EPOC con una $p = 0.008$.

La presencia de efectos adversos fue mayor en el grupo sin EPOC en 29 sujetos (63%), comparado con los 17 (37%) pacientes sin EPOC, $p = 0.330$.

En cuanto a la tasa de abstinencia a los 12 meses, fue del 48.9%, se logró en 46 pacientes, de los cuales 19 (41.3%) corresponden al grupo de pacientes con EPOC y 27 (58.7%) de pacientes sin EPOC, y obtuvo una significancia de $p = 0.072$

De los 46 pacientes que lograron la abstinencia a 12 meses 41 de ellos (89.1%) completaron de manera adecuada las 12 semanas de tratamiento con Tartato de Varenicline y 5 de ellos no lo completaron aunque si lograron la abstinencia total; $p = 0.000$

Así mismo hubo recaída en 48 pacientes, 12 (25%) de pacientes con EPOC y 36 (75%) del grupo sin EPOC. (Figura 2)

Al realizar la comparación entre el grupo de pacientes que habían dejado de fumar versus los que recayeron, encontramos los siguientes resultados:

En cuanto a la edad de los pacientes que dejaron de fumar, la media en años fue de 52 ± 12 y de los que recayeron 51 ± 12 , sin significancia estadística, el 44.7% de los pacientes que dejaron de fumar (21) pertenecen al sexo masculino.

Hablando de grado de adicción, el promedio de cigarrillos que fumaban al día entre los pacientes que recayeron fue de 21 ± 10 y los que se lograron mantener en abstinencia de 17 ± 9 con $p = 0.071$; el índice tabáquico fue 27 ± 18 en pacientes abstinentes y 27 ± 15 en pacientes que recayeron con una p no significativa y los valores promedio en el Test de Fagerström fueron de 6.5 ± 2 en pacientes con abstinencia y 7 ± 2 en pacientes que recayeron con p poco significativa.

Los 2 grupos contaban con un promedio de 2 intentos previos por dejar de fumar de cualquier tipo.

En cuanto a la motivación obtuvieron un promedio en porcentaje de 95 ± 10 los pacientes que se mantuvieron en abstinencia versus 91 ± 11 los pacientes que no la lograron con un valor $p = 0.065$.

En cuanto a pruebas de función respiratoria del tipo espirometría los pacientes que se mantuvieron en abstinencia presentaban VEF1 2.4 ± 1 , CVF 3.2 ± 1 y FEV1/CVF 74 ± 22 versus VEF1 2.6 ± 1 , CVF 3.3 ± 1 , FEV1/CVF 80 ± 22 con valores de p de 0.22, 0.42 y 0.186 respectivamente. (Cuadro 3)

Se hizo un análisis de regresión logística buscando factores predictores para la cesación de tabaquismo a un año, encontrando como factor predictivo único el apego de la ingesta de vareniclina por un periodo de 12 semanas sin interrupciones. (Cuadro 4)

En cuanto a efectos adversos se refiere, estos se reportaron en 17 pacientes (37%) del grupo con EPOC y en 32 (69.6%) del grupo no EPOC; $p = 0.330$. 51% de los pacientes del seguimiento a 12 meses se reportaron asintomáticos tanto en el periodo de ingesta del medicamento como durante el seguimiento de 12 meses.

El efecto adverso más reportado fue ansiedad en 20 pacientes (21.3%), náusea en 11 sujetos (11.7%), depresión reportada en 4 casos (4.2%), dolor torácico en 3 sujetos (3.2%) y mareo, insomnio, somnolencia y cefalea en 2 pacientes cada uno con un porcentaje respectivo de 2.1%. (Figura 3)

DISCUSIÓN

Aunque la prevalencia de EPOC en México se ha reportado del 7.8%, en este estudio resultó mayor por tratarse este Instituto de un centro de referencia nacional para este tipo de enfermedades.

Debido a que los pacientes de este estudio se incluyeron en tiempos diferentes, solo se completó el seguimiento a un año en 94 de los 168.

La tasa de abstinencia del 48.9% que se obtuvo, es mayor a lo descrito por Jorenby y cols que reportan un éxito al año de 23% para los pacientes que habían recibido Varenicline⁽¹⁴⁾ y en el estudio de Gonzales y cols la abstinencia mantenida a la semana 52 fue del 21.9%⁽¹⁵⁾ en pacientes sin presencia de EPOC. La adición de la terapia cognitivo conductual en el 63.8% de los pacientes pudo ser el factor adicional para la obtención de la tasa alta de abstinencia.

Brandt y cols reportan un éxito en la abstinencia a un año del 40% en pacientes con EPOC tan solo con la terapia cognitivo conductual⁽²³⁾, y Pederson y cols reportan un éxito del 33% en un grupo con las mismas características⁽²⁴⁾; en nuestros pacientes los pacientes con EPOC que recibieron Varenicline lograron un éxito en la abstinencia a 12 meses del 41.3%.

La edad media de los pacientes que lograron el abandono de tabaquismo es de 52(± 12) y se menciona que después de los 35 años, las estrategias como la medicación sola y la medicación con terapias del tipo cognitivo conductual tienen más éxito conforme la edad avanza que solamente la decisión del paciente.⁽²⁵⁾ (Figura 4).

En un estudio realizado en Gran Bretaña se demostró que los pacientes de los trabajadores de la salud que realizan intervenciones en contra del tabaquismo durante sus consultas, presentan una diferencia importante en la tasa de éxito para dejar de fumar que aquellos cuyos médicos no las llevan a cabo y se ha descrito que por cada año de retraso en el cese del hábito tabáquico después de los 35 años, se disminuye la expectativa de vida 3 meses por año⁽²⁶⁾.

En cuanto a los indicadores de adicción al tabaco, el grupo de pacientes con EPOC mostró cifras de mayor dependencia al tabaco; en este caso medidas con el Test de Fagerström y el índice tabáquico.

Las pruebas de función respiratoria, conforme a lo que se describe en la literatura tienen valores más bajos en pacientes con EPOC y en este estudio la diferencia fue estadísticamente significativa comparándolos con los pacientes que no tenían EPOC, presentando una $p < 0.000$; aunque es claro que la función pulmonar no predice que un paciente con EPOC deje de fumar más o durante más tiempo comparado con un paciente que no lo padece.

La motivación para dejar de fumar fue medida en este estudio con escalas análogas visuales con las que el paciente se identificaba, resultando en este estudio mayor al 90% en todos los pacientes; la motivación se ha descrito como un factor predictor de éxito para dejar de fumar, siendo mayor la abstinencia a un año en pacientes que “querían” dejar de fumar comparado con los que “debían” hacerlo en un 54.1% versus 16%⁽²⁷⁾ en un estudio realizado en Argentina en el año 2003.

Estudios previos acerca de la eficacia del varenicline^(14, 15, 16, 27) evaluaron la abstinencia de los pacientes midiendo el monóxido de carbono (CO) exhalado, en este caso no nos fue posible realizar este estudio ya que el seguimiento mensual se realizó principalmente mediante llamadas telefónicas por lo que solo se confió en la palabra del paciente o del familiar mayor de 18 años que haya contestado las llamadas telefónicas.

Con los resultados de este trabajo podemos alentar a aquellos pacientes con EPOC que quieren dejar de fumar, ya que cuentan con las mismas probabilidades de los pacientes que no lo padecen para obtener éxito con la cesación del tabaquismo siguiendo la terapia propuesta por nuestro trabajo. Este es el primer estudio que evalúa el uso de Tartato de Varenicline en pacientes con EPOC y les da seguimiento de un año.

En diversos estudios se ha reportado que el efecto adverso más importante con el uso del varenicline es la náusea hasta en un 29.4%⁽¹⁴⁾ y en nuestro caso se presentó en el 11.7% de los pacientes y el efecto adverso más frecuente fue la ansiedad en el 21.3% de los casos.

Es necesario continuar el seguimiento de estos pacientes para observar cómo se mantiene la abstinencia entre ellos a largo plazo y así poder determinar el mejor tratamiento para el tabaquismo que ayude tanto a pacientes con y sin EPOC.

CONCLUSIONES

- La presencia de EPOC no es un factor determinante para el cese del tabaquismo
- La motivación es la variable fundamental para el abandono del tabaquismo
- El tratamiento con Tartrato de Varenicline en este estudio conlleva un 48.9% de éxito para dejar de fumar a un año de seguimiento
- El apego al tratamiento a base de Varenicline durante 12 semanas puede considerarse como un factor predictor de éxito para la cesación de tabaquismo tanto en pacientes con y sin EPOC.
- Es importante que todos los médicos indagemos sobre el hábito tabáquico de nuestros pacientes y les demos apoyo para dejar de fumar en cada consulta.

BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization (WHO). Tobacco or Health. A global status report. Geneva. Switzerland. WHO, 1997
- (2) Guindon GE, Boisclair D. Tendencias pasadas, presentes y futuras del consumo de tabaco. Organización panamericana de la Salud. Documento No. 6. Serie: Aspectos Económicos del Control del Tabaco. Washington D.C.2004.
- (3) Wilkings N, Yurkeli A, Hu-Te H. Análisis económico de la demanda de tabaco. Organización Panamericana de la Salud. Banco Mundial. Washington D.C. 2004 p.126
- (4) Godtfredsen N.S., Lam T.H, Hansel TT et al. COPD related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J 2008; 32: 844-853
- (5) Encuesta Nacional de Adicciones (ENA 2002): Tabaco, alcohol y otras drogas. Secretaría de Salud. Consejo Nacional contra las Adicciones. México. 2003
- (6) Benowitz N. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine adiction. N Engl J Med. 1988;319:1318-30
- (7) Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract 2006;60(5):571-6
- (8) Ponciano RG. Adicción a la nicotina y tratamientos farmacológicos para la cesación del tabaquismo. Gac Fac Med. UNAM. Diciembre 2001:14-15
- (9) Yanbaeva D, Denteneur M, Creutzberg E, et al. Systemic effects of smoking. Chest 2007;131 (5): 1557-1566
- (10) Willemse BWM, Postma DS, Timens W, ET AL. The impact of smoking cessation om respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J 2004: 464-476
- (11) Jimenez-Ruiz C A, Riesco Miranda J A, Ramos Pinedo A, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuestas de financiación. Arch Bronconeumol. 2008;44(4):213-9
- (12) Jimenez-Ruiz C A, Granda Orive J I, Solano Reina S, et al. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. Arch Bronconeumol 2003; 39(11):514-23
- (13) Taylor Hays J, Ebbert J Q. Varenicline for tobacco dependence. N Engl J Med 2008;359:2018-24

- (14) Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63
- (15) Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55
- (16) Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with Varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist: results from a 7 week, randomized, placebo- and bupropion- controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8
- (17) Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, Varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7
- (18) Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of Varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007;29:1027-39
- (19) Nakamura M, Oshima A, Fugimoto Y, et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007;29:1040-56
- (20) Tonstad S, Tonnessen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with Varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71
- (21) Stapleton JA, Watson I, Spirling LI et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008;103:146-54
- (22) Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Clinical practice guideline: Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, May 2008
- (23) Carl J et al. Effect of diagnosis of smokers lung. *Lancet* 1997:349-253

- (24) Pederson L, Lefcoe JM et al. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized clinical trial. *Int J Addict* 1991;26:107-119
- (25) Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ* 2007;335:37-41
- (26) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on Male British Doctors. *BMJ* 2004;328:1519
- (27) *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2003;suplemento 1 :1-15

APENDICE A

TEST DE FAGERSTRÖM PARA MEDIR LA DEPENDENCIA A LA NICOTINA

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 Entre 6 y 30 minutos Entre 31 y 60 minutos Más de 60 minutos	3 2 1 0
¿ Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido, como la biblioteca o el cine ?	Sí No	1 0
¿ Que cigarrillo le molesta más dejar de fumar ?	El primero de la mañana Cualquier otro	1 0
¿ Cuántos cigarrillos fuma cada día ?	10 ó menos 11-20 21-30 31 ó más	0 1 2 3
¿ Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día ?	Sí No	1 0
¿ Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día ?	Sí No	1 0
¿ Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día ?	Sí No	1 0
PUNTUACION TOTAL		

APENDICE B

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente autorizo mi participación en el protocolo titulado: "Estudio comparativo para determinar el éxito para dejar de fumar con varenicline, en pacientes fumadores con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y sin ella.", 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 los factores predictores de éxito para dejar de fumar y que se utilizará un medicamento llamado Varenicline, el cual es un fármaco ya aprobado para este fin.

Los resultados de este estudio permitirán adquirir nuevos conocimientos sobre el tratamiento para dejar de fumar.

Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir a la Clínica para dejar de Fumar del INER, se me realizará una espirometría, medición de Monóxido de Carbono (CO) exhalado y contestaré un cuestionario.

Declaro que se me ha informado que el medicamento puede provocarme algunos efectos secundarios como: Náusea, vómitos, sueños vividos entre 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 por parte del instituto.

El investigador principal, Dra Alejandra Ramírez-Venegas me ha dado la seguridad de que no se identificará mi personalidad, en las presentaciones o publicaciones que de este estudio deriven y que los datos relacionados con mi 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 a la Doctora:

Danitza Fernández Lara al tel 56 66 45 39 extensión 146

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

Nombre del paciente:

Fecha:

Teléfono:

Firma:

Nombre del Investigador Principal:

Firma:

Nombre del testigo 1:

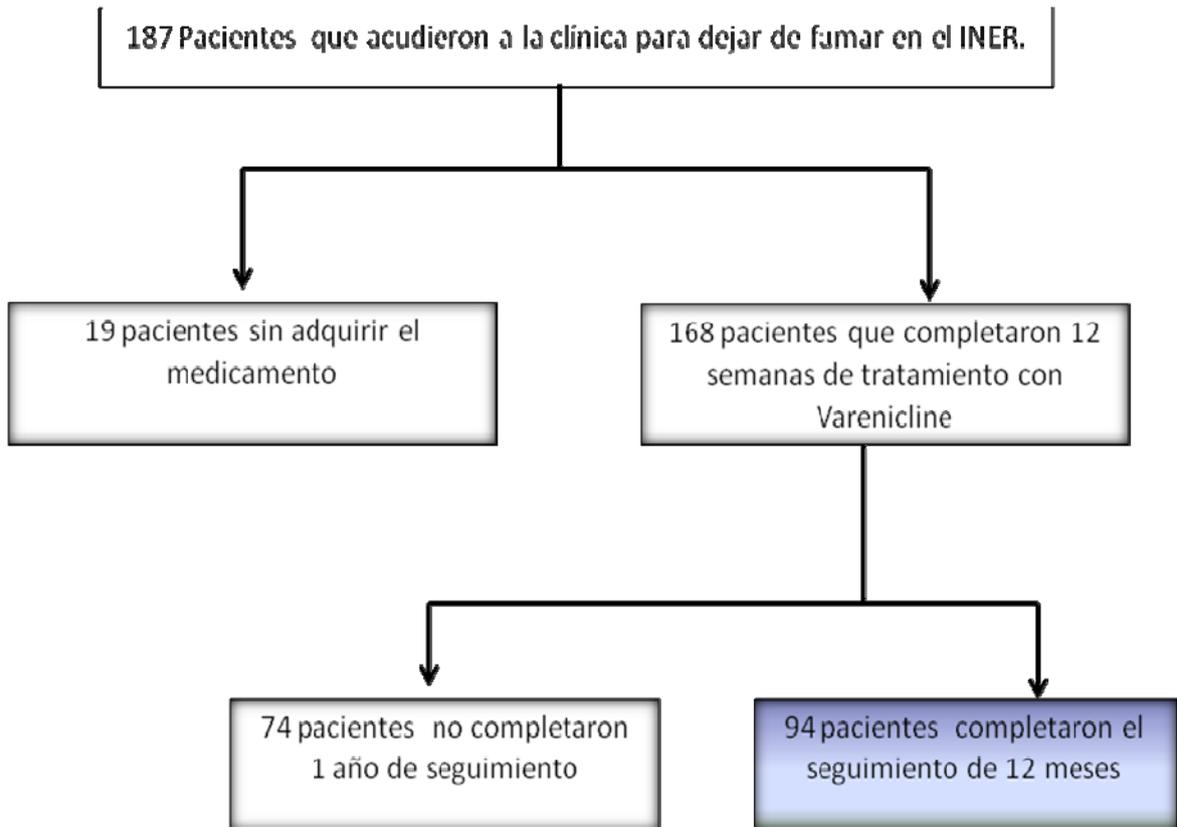
Firma:

Nombre del testigo 2:

Firma:

Cuadro 1

Selección de pacientes



Cuadro 2.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON SEGUIMIENTO A 12 MESES

M ± D

Pacientes (n)	94
Sexo Masculino n(%)	47 (50)
Edad en años	52 ± 12
FEV1 Litros	2.5 ± 1
FVC Litros	3.3 ± 1
FEV1 / FVC %	77 ± 22
CO exhalado	13 ± 10
Test de Fagerström	7 ± 2
Índice Tabáquico	26 ± 16
Número cigarros al día	19 ± 10
Recaídas anteriores	2 ± 2
Motivación (%)	93 ± 11
EPOC n(%)	31 (33)
Terapia Cognitivo-conductual n(%)	60 (63.8)

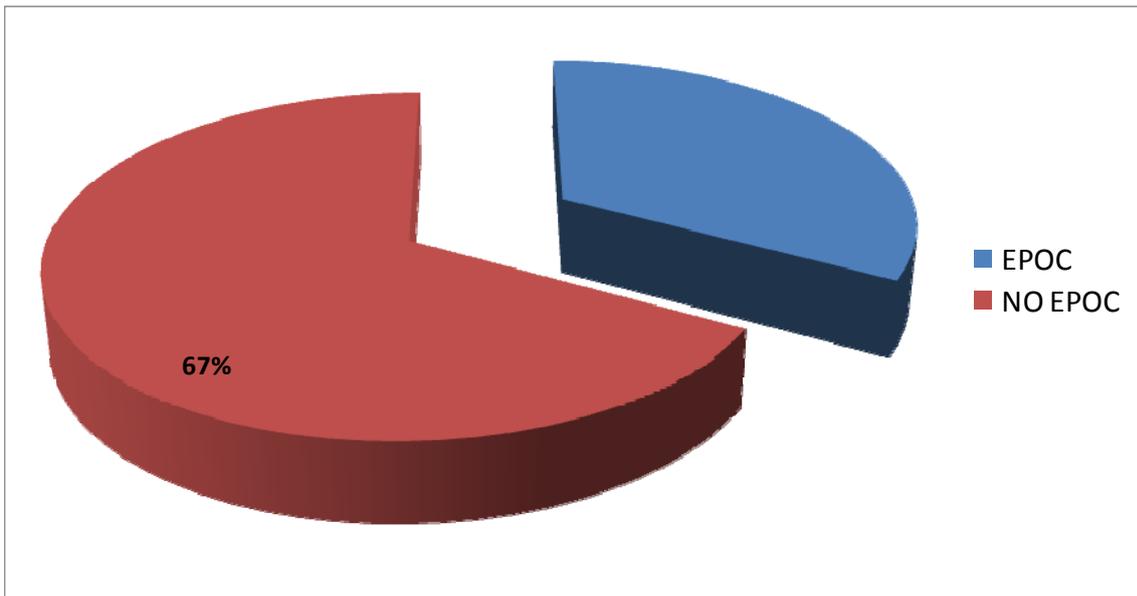
X² o t

dependiendo del tipo de variable

student

Figura 1

PRESENCIA DE EPOC EN PACIENTES CON SEGUIMIENTO DE 12 MESES



Cuadro 3

DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EPOC Y NO EPOC

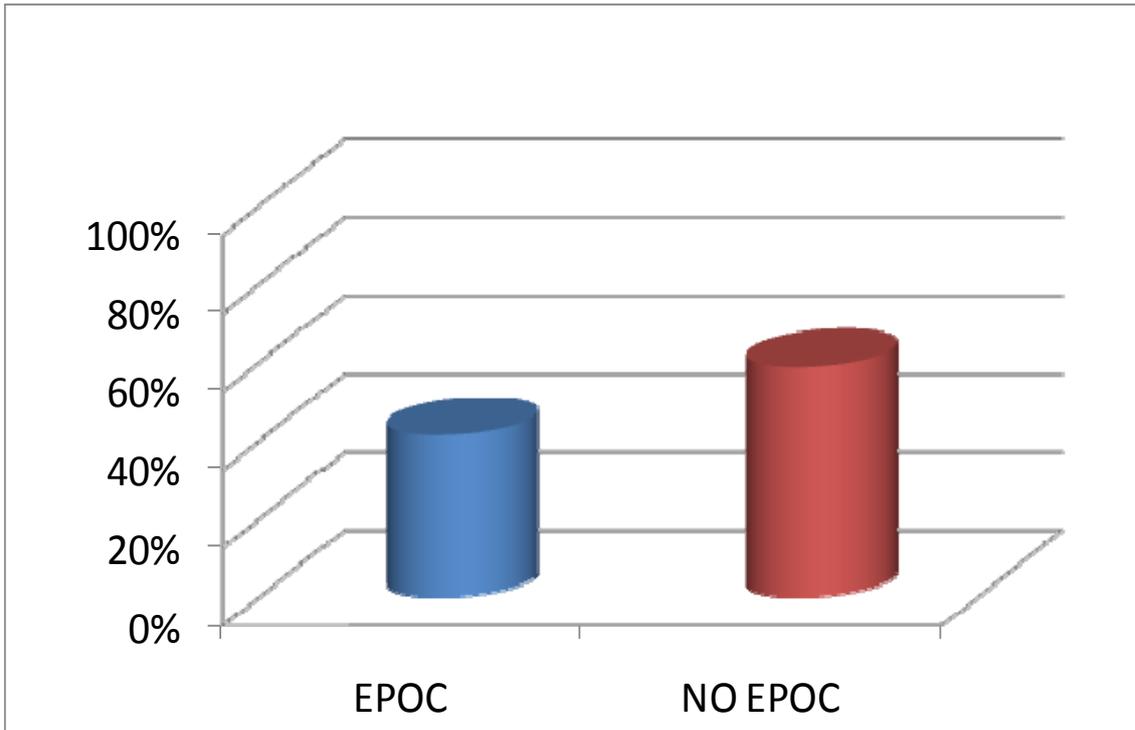
M ± D

	EPOC n= 31	NO EPOC n= 63	p
Edad en años	60 ± 10	47 ± 10	0.000
Sexo Masculino n(%)	15 (48%)	32 (52%)	NS
Número cigarros/día	17 ± 10	19 ± 10	NS
Índice tabáquico	37 ± 3.5	22 ± 12	0.000
Test de Fagerström	7 ± 1.5	6 ± 1	NS
Recaídas anteriores	2 ± 2	2 ± 2	NS
Motivación (%)	93 ± 11	93 ± 11	NS
FVC Litros	2.7 ± 1	3.5 ± 1	0.000
FEV1 Litros	1.5 ± 1	2.9 ± 1	0.000
FEV1 / FVC %	52 ± 10	90 ± 15	0.000
CO exhalado	16 ± 11	12 ± 9	0.048
Terapia cognitivo-conductual n(%)	14 (23.3%)	46 (76.7%)	0.008
Presencia de efectos adversos	17 (37%)	29 (63%)	NS

X² o t student dependiendo del tipo de variable

Figura 2

TASA DE ABSTINENCIA A 12 MESES



EPOC 41.3%

NO EPOC 58.7%

P: 0.072

Cuadro 4**DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES QUE DEJARON DE FUMAR Y AQUELLOS QUE RECAYERON**

	M ± D		p
	DEJARON DE FUMAR	RECAYERON	
Edad en años	52 ± 12	51 ± 12	NS
Sexo Masculino n(%)	21 (44.7%)	26 (55.3%)	NS
Núm de cigarros/día	17 ± 9	21 ± 10	0.071
Indice Tabáquico	27 ± 18	27 ± 15	NS
Test de Fagerström	6.5 ± 2	7 ± 2	NS
Recaídas anteriores	2 ± 2	2 ± 2	NS
Motivación	95 ± 10	91 ± 11	0.065
FVC Litros	3.2 ± 1	3.3 ± 1	0.42
FEV1 Litros	2.4 ± 1	2.6 ± 1	0.22
FEV1 / FVC	74 ± 22	80 ± 22	0.186
CO	14 ± 11	12 ± 8	NS
Terapia Grupal	27 (45%)	33 (55%)	NS

X² o t student dependiendo del tipo de variable

Cuadro 5

REGRESION LINEAL DE FACTORES PREDICTORES PARA DEJAR DE FUMAR

	Coeficiente β	RM (IC)	P
Edad	-0.008	.99(.94-1.04)	NS
Terapia Grupal	-.355	.70 (.22-2.2)	NS
Num. Cigarros	.046	1.04 (.98-1.11)	NS
Test Fagerström	.032	1.03 (.98-1.11)	NS
Recaídas anteriores	-.012	.98 (.83-1.17)	NS
Motivación	-.035	.96(.92-1.01)	NS
Apego al tratamiento con Varenicline	-2.3	.09 (.021-.40)	.001
EPOC	.734	2.08 (.58-7.4)	NS
Efectos adversos	-.599	.54 (.21-1.40)	NS

Figura 3

PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS

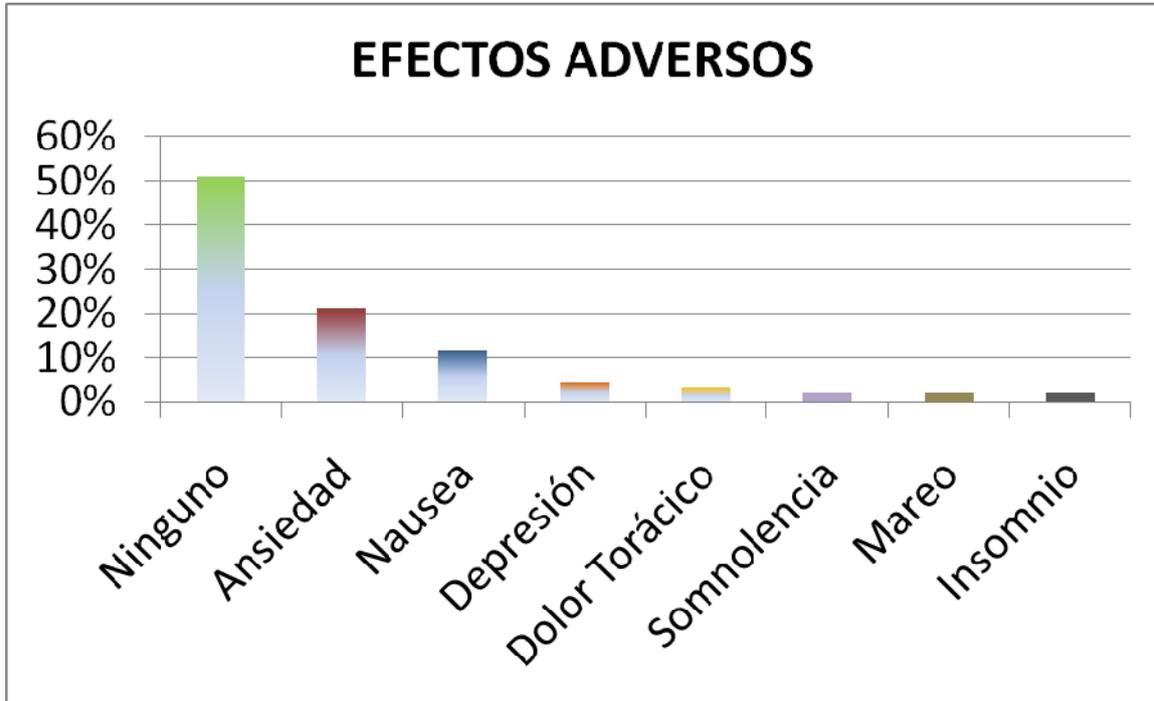


Figura 4

EFFECTO DE LAS ESTRATEGIAS PARA AYUDAR A FUMADORES MAYORES DE 35 AÑOS

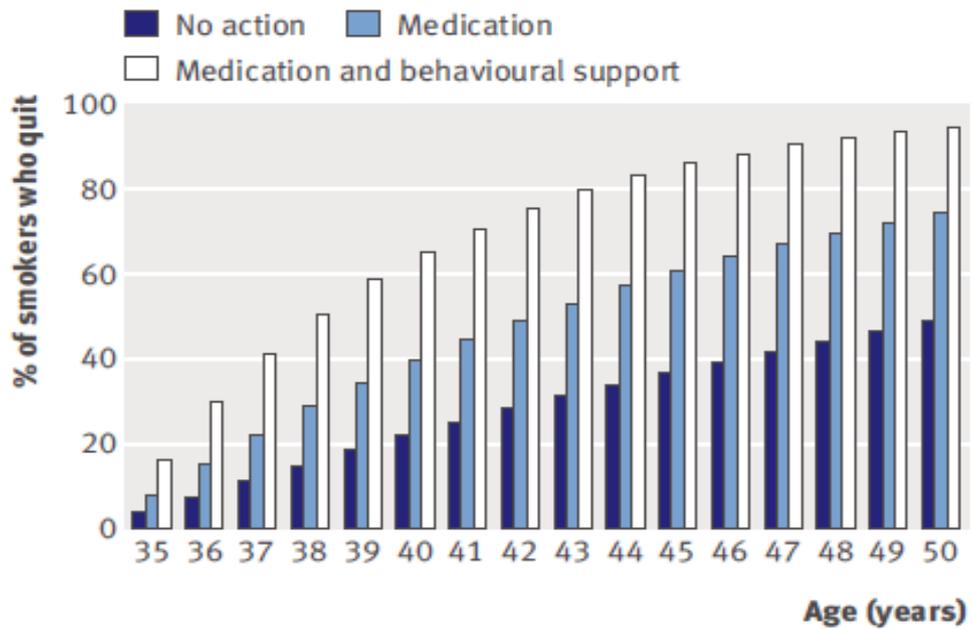


Fig 2 | Effects on smoking prevalence of strategies to help smokers if all smokers made one attempt per year to stop, starting at age 35

Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. BMJ 2007;335:37-41

