



**Centros de
Integración
Juvenil, A.C.**

CENTROS DE INTEGRACIÓN JUVENIL, A.C.

CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR ORIENTE

ISSSTE

TESIS

**“ADHERENCIA A LA TERAPIA CON VARENICLINA Y TASA DE ÉXITO EN
PACIENTES DE LA CLÍNICA ANTI-TABAQUISMO DE LA CLÍNICA DE
MEDICINA FAMILIAR ORIENTE DEL ISSSTE”**

***PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ESPECIALIDAD PARA TRATAMIENTO DE ADICCIONES***

PRESENTA

DR. JESÚS FEDERICO RÍOS VELÁZQUEZ

ASESOR

DR. NICOLAS ANAYA MOLINA

CIUDAD DE MEXICO A 21 DE JUNIO 2016

DEDICATORIA

A dios a mis padres y a mis hermanos por su apoyo constante e incondicional, por la forma en que creen en mí y por su guía y sus consejos. No pude haber deseado una mejor familia, nunca bajaron los brazos para que yo tampoco lo haga aun cuando todo se complicaba.

Un agradecimiento especial a mi mama, nunca dejo de ayudarme, hasta en la mínima cosa estuvo para ayudarme y que pudiera culminar con éxito.

Dedico este trabajo a mi amada esposa Liliana, por su apoyo y ánimo que me brinda día con día para alcanzar nuevas metas, tanto profesionales como personales.

Con una enorme dedicación especial a mi Hija Mariel Valeria que día a día me ha motivado e impulsado a desarrollar mis capacidades y deseos de superación.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por su apoyo constante e incondicional, en especial al Dr. Nicolás Anaya, que con sus enseñanzas y conocimientos han hecho en mí un profesionalista con mayor calidez humana y con visión de futuro en el ámbito.

A mis amigos Saúl, Abraham, Elide y Sugeyli, que durante la especialidad mostraron una gran solidaridad con migo y su apoyo para poder trabajar en múltiples ocasiones llevándome experiencias agradables.

Gracias a todos.

ÍNDICE

<i>Parte</i>	<i>Página</i>
Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Abreviaturas, Siglas y Acrónimos	5
Lista de tablas	6
Lista de figuras	7
Marco teórico	8
Antecedentes	33
Justificación	35
Planteamiento del problema	37
Hipótesis	38
Objetivos	39
Material y métodos	40
Resultados	50
Discusión	60
Conclusiones	63
Referencias	64
Anexos	70

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ISSSTE	Instituto de Seguridad Social para los Trabajos del Estado
IT	índice Tabáquico
ENA	Encuesta Nacional de Adicciones

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Clasificación y definición de las variables del estudio	44
2	Características del tabaquismo de los participantes	56

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Género de los participantes.	50
2	Escolaridad de los participantes.	51
3	Estado civil de los participantes.	52
4	Número de personas con quienes vive el paciente.	54
5	Número de fumadores con quienes convive a diario el paciente.	55
6	Efectos adversos de la terapia con vareniclina.	57
7	Tasa de éxito de terapia con vareniclina a los 3, 6, 9 y 12 meses.	58

MARCO TEÓRICO

1. Definiciones

Adherencia. Es la cooperación voluntaria del paciente en la toma de medicamentos según las indicaciones. Esto último incluye la sincronización, la dosis y la frecuencia, y por lo tanto, también involucra la participación del médico. ¹

Tabaquismo. Inhalar y exhalar el humo de combustión del tabaco. ¹

Abandono del tabaquismo. La interrupción del hábito de fumar, la inhalación y la exhalación de humo de tabaco. ¹

Tasa de éxito. Es la proporción de eventos exitosos del total de eventos evaluados. ²

2. Epidemiología del tabaquismo en México

El consumo de tabaco es un problema de salud pública mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el tabaquismo es la segunda causa principal de muerte en el mundo, con casi cinco millones de defunciones anuales. El consumo de tabaco provoca 1 de cada 6 muertes por enfermedades crónicas y es un factor de riesgo para seis de las ocho principales causas de mortalidad en el mundo. ³

En México, el consumo de tabaco ocasiona más de 60,000 muertes al año. Además, impacta negativamente la economía familiar e implica pérdida de productividad laboral, mortalidad prematura y elevados costos para el sector salud. ^{4,5}

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Adiciones 2011, en México 48 millones de mexicanos están expuestos a los daños que produce el tabaco, lo que representa casi la mitad de nuestra población; 18 millones de personas son fumadores pasivos, la mayoría expuestos al humo del tabaco en su casa, en el trabajo y en escuela; 13 millones de mexicanos entre 12 y 65 años fuman (27.7%), es decir, alrededor de 9 millones de hombres y 4 millones de mujeres, con tendencia al incremento especialmente entre mujeres. Existen dos hombres fumadores por cada mujer fumadora. Un millón de fumadores actuales son menores de edad, 72% de ellos empezaron a los 18 años (8'135,772 personas). ⁶

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012, en México la prevalencia del consumo de tabaco entre los adolescentes en los años 2000, 2006 y 2012 fue del 9.7%, 7.6% y 9.2%, respectivamente. La prevalencia del consumo de tabaco entre personas adultas en los años 2000, 2006 y 2012 fue del 22.3%, 19% y 19.9%, respectivamente, con predominancia en el sexo masculino tanto en adolescentes como adultos. ⁷

3. Complicaciones del tabaquismo

El tabaquismo está asociado al desarrollo de múltiples enfermedades y el poder de esta asociación está directamente relacionado con la intensidad y duración de la exposición al humo del tabaco. Los fumadores tienen una menor esperanza de vida y tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el tabaco, como enfermedad arterial coronaria, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ⁸

Las complicaciones más frecuentes del tabaquismo son:

Mortalidad por todas las causas: Se estima que el 50% de los pacientes fumadores fallecerá por alguna enfermedad relacionada al tabaco. Además, estudios previos han demostrado una menor esperanza de vida en personas fumadoras. ⁹

Enfermedades cardiovasculares: El tabaco es responsable de alrededor del 33% de las muertes por enfermedad cardiovascular, favorece el desarrollo de hipertensión arterial sistémica, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca y eventos cerebrovasculares. ¹⁰

Neoplasias malignas: Promueve el desarrollo de múltiples neoplasias malignas como el cáncer colorectal, renal, hepático, vesical, pulmonar, laríngeo, pancreático, cérvico-uterino, gástrico, etc. ¹¹

Enfermedades pulmonares: El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¹²

Infecciones: Aumenta el riesgo de infecciones como tuberculosis, neumonía neumococcica, legionelosis, influenza, etc. ^{13,14}

Diabetes: Contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina. ¹⁵

Osteoporosis y fractura de cadera: Acelera la pérdida de la densidad mineral ósea y es un factor importante para el desarrollo de fracturas de cadera. ¹⁶

Trastornos reproductivos: Incluyen la disfunción eréctil, subfertilidad y complicaciones en el embarazo.

Enfermedad ulcerosa péptica: Los fumadores con esta patología son más resistentes al tratamiento. ¹⁷

4. Mecanismos de adicción al tabaco

Consumir tabaco no sólo es un mal hábito, sino que se considera una drogodependencia, ya que cumple con todos los criterios que definen el consumo de una sustancia adictiva, que son: a) la existencia de una necesidad o compulsión hacia la toma ó uso periódico y/o continuo de esa sustancia, b) tolerancia, y c) síndrome de abstinencia en ausencia de la misma. ¹⁸

La nicotina es el componente principal del tabaco que afecta el cerebro y es responsable de que se produzca la adicción. Es un alcaloide natural, derivado de la hoja del tabaco *Nicotiana tabacum*. Además de la nicotina, se han encontrado más de 4,000 químicos en el humo de los productos del tabaco que también son tóxicos. Entre ellos se encuentran: alquitranes, monóxido de carbono, ácido carbónico, piridina y acroleína. Se estima que en cada inhalación de humo ingresan al organismo 1,015 radicales libres. ¹⁹

El hábito de fumar presenta dos características que conjuntamente lo convierten en un grave problema de salud, individual y pública: es altamente adictivo y es altamente tóxico.

Es una dependencia relativamente fácil de adquirir y bastante difícil de controlar, lo que posibilita que se manifieste su gran toxicidad. ²⁰

La nicotina ejerce acciones complejas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Después de consumir un cigarrillo (el cual contiene de 0.5 a 1 mg de nicotina), alrededor de 25% de esta molécula llega al cerebro en los siguientes 8 a 10 segundos, se somete a metabolismo hepático y tiene una vida media de dos horas aproximadamente.

Su principal mecanismo de acción se basa en la activación de receptores colinérgicos de tipo nicotínico, ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico, pero, sobre todo, en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo *accumbens*. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y son parte del sistema de recompensa, por lo cual es extremadamente adictivo. ²⁰

4.1 FARMACOCINETICA Y MECANISMO DE ACCION

El metabolismo de la nicotina y sus variantes individuales son factores fundamentales en la capacidad adictiva de esta sustancia psicoactiva. Estas variaciones individuales representan un papel importante en el número de cigarrillos consumidos, así como en la transición entre el estado de inicio del consumo y el de fumador crónico.

Un metabolismo nicotínico más lento conlleva exposiciones más largas a la nicotina y puede conducir a consumos de pocos cigarrillos al día, lo que se correlaciona con una mayor incidencia de efectos aversivos frente al consumo. De igual forma, una metabolización lenta de la nicotina, especialmente en recién iniciados, puede potencialmente reducir la probabilidad de transformación en consumidores habituales.

Por el contrario, los metabolizadores rápidos necesitan consumir más cigarrillos al día para mantener los niveles de nicotina en sangre y desarrollan con mayor facilidad el hábito tabáquico¹¹.

El metabolismo de la nicotina es complejo. La nicotina es uno de los pocos alcaloides naturales liposolubles que es líquido. Su estructura responde a la fórmula empírica $C_{10}H_{14}N_2$, y cuya fórmula desarrollada posee dos núcleos heterocíclicos mononitrogenados: un anillo piridínico y otro pirrolidínico.

Se fija selectivamente a los receptores colinérgicos nicotínicos, presentando una acción activadora al principio y bloqueadora posteriormente.

El equilibrio entre sus formas ionizadas y no ionizadas dependen del pH del medio. Cuando éste es ácido la nicotina tiende a estar ionizada y consecuentemente presenta una notable dificultad para atravesar las membranas biológicas. Por el contrario, cuando el medio es básico, la nicotina tiende a estar en su forma no ionizada, por lo que dada su liposolubilidad atraviesa con facilidad las membranas biológicas

4.1.1 Absorción y paso de membranas

En los cigarros puros y en el tabaco de pipa, que son de carácter alcalino, la nicotina se absorbe más por la cavidad orofaríngea sin necesidad de que el humo sea tragado. En cambio, el humo de los cigarrillos, que es más ácido, tiene que ser inhalado, absorbiéndose la nicotina, sobre todo en el pulmón, por su pH más alcalino.

Esto tiene dos consecuencias:

En primer lugar, una acción irritante local en las mucosas orofaríngeas con una menor toxicidad general.

En segundo lugar, una absorción pulmonar muy rápida y un paso también muy rápido al torrente circulatorio.

De ahí a la circulación cerebral más rápidamente que incluso por vía intravenosa: en unos ocho a diez segundos frente a unos doce a quince segundos. Durante bastante tiempo se pensó que estos picos de nicotemia eran mucho menores de los que hoy conocemos dado que las mediciones se realizaban en sangre venosa y no en sangre arterial.

Por un principio general de farmacocinética, a igualdad de dosis, cuanto más rápida es la absorción de una sustancia, mayores son los niveles plasmáticos que se alcanzan y también más rápida es la caída de estos niveles. Por ello con los cigarrillos se alcanzan unos picos de nicotemia mayores y más breves que los que se alcanzan con los cigarrillos puros y las pipas.

La capacidad adictiva de una sustancia depende directamente de lo rápido que se produzcan sus acciones centrales y de lo intensa que éstas sean. Por esto, la inhalación es un modo particularmente adictivo de administración de una sustancia.

Los preparados orales y para mascar presentan una menor potencia adictiva. Esto se debe en gran parte a que sufren un importante fenómeno de primer paso hepático, que hace que menores concentraciones de nicotina lleguen a la circulación sistémica.

Así, parece claro que el mayor determinante del poder adictivo de la nicotina es la forma de consumo, lo que tiene importantes implicaciones terapéuticas. En general, las terapias de sustitución con nicotina (parches, chicles, etc.) producen niveles sanguíneos más bajos y con ascensos más lentos.

Los determinantes farmacocinéticos y farmacodinámicos de la adicción a la nicotina no han pasado inadvertidos para la industria tabaquera, que manipula químicamente las labores para conseguir mayor capacidad adictiva de sus productos, por ejemplo, alterando el pH de las mismas.

Una vez en el organismo, la nicotina se distribuye rápidamente a la sangre y a los tejidos, ya que a pH sanguíneo cruza las membranas celulares fácilmente. Por su alta liposolubilidad cruza la barrera hematoencefálica.

4.1.2 El receptor nicotínico

A nivel celular, la nicotina produce excitación neuronal por producir la apertura de un determinado tipo de canales iónicos denominados receptores colinérgicos nicotínicos, a los que se fija selectivamente. Éstos están formados por cinco proteínas, que se combinan para formar un canal que en determinadas circunstancias permite el paso de cationes a través de él. Este flujo iónico incrementa la excitabilidad de las neuronas y resulta en un aumento de la liberación de neurotransmisores.

Las subunidades que componen el receptor nicotínico son similares en secuencia y estructura. Se combinan siempre como una rueda de vagones para formar el poro iónico que se abre por la unión de la nicotina o de la acetilcolina. Los receptores nicotínicos se localizan en la médula adrenal, ganglios de nervios autónomos, en múltiples estructuras cerebrales (corteza, tálamo, amígdala, núcleos del tronco y núcleos de la base), así como en el músculo.

4.1.3 Metabolización y eliminación

Tras fumar un cigarrillo durante unos diez minutos, el pico de concentración plasmática de nicotina se eleva hasta unos 25-45 ng/ml. Las diferencias arteriovenosas cuando se está fumando son sustanciales: los niveles arteriales son de seis a diez veces mayores que los venosos. Los niveles se reducen a la mitad en unas dos horas (que es lo que se conoce como vida media o semivida de eliminación).

Esta caída refleja la distribución de la nicotina por el organismo y su metabolización hepática, principal vía de eliminación, que la transforma en cotinina en un proceso de dos pasos que implica al citocromo P₄₅₀ y a una aldehído oxidasa. Al final del día se presentan habitualmente niveles de nicotina más elevados por una acumulación tras varias horas de fumar regularmente. Una fracción relativamente importante de la nicotina inhalada es metabolizada por el pulmón.

La cotinina es el principal metabolito de la degradación de la nicotina y también es capaz de interactuar con el receptor nicotínico, pudiendo contribuir a los efectos neurofarmacológicos de la nicotina²⁵.

Los niveles de cotinina son unas diez-quince veces más elevados que los de nicotina, ya que su semivida es más prolongada, de unas 20 horas. Por ello, la cotinina persiste en el organismo unos cuatro días y sirve para medir, mejor que la propia nicotina, la exposición, activa o pasiva, al tabaco^{5,6}. Los niveles plasmáticos de cotinina son más estables a lo largo del día que los de nicotina.

Las posibles explicaciones para los diferentes niveles del metabolito cotinina en personas que tienen un consumo similar de cigarrillos incluyen diferencias en la absorción y distribución, diferencias en la profundidad y duración de las inhalaciones, efecto del mentolado de los cigarrillos, diferencias genéticas en el metabolismo de la nicotina y diferencias en la eliminación de la cotinina.

En la actualidad algunas de las variables en la biotransformación de la nicotina ya han sido esclarecidas. Algunos estudios indican que los fumadores varones pueden metabolizar más rápidamente la nicotina que las fumadoras.

La ingesta de comida produce un aumento del flujo sanguíneo hepático y un consecuente mayor aclaramiento de nicotina, lo que explicaría la urgencia con la que algunos consumidores tienen que fumar después de comer²⁶.

5. Manejo de la adicción al tabaco

Se estima que aproximadamente el 70% de los fumadores dicen querer abandonar el hábito tabáquico y hasta el 50% de los fumadores reportan haber intentado dejar el tabaco en el último año. Sin embargo, solamente el 3-6% de los pacientes que hacen un esfuerzo real por dejar el tabaco logran estar abstemios un año después. Solamente el 32% de los pacientes que intentan abandonar el tabaco buscan ayuda profesional e incluso un porcentaje aún más bajo logra emplear los tratamientos más efectivos. Con el tratamiento óptimo, la tasa de éxito a 1 año después de un intento de abandono al tabaco puede alcanzar el 30%. ^{21,22}

Las guías de práctica clínica aconsejan que los médicos pregunten a los pacientes sobre el uso de tabaco y ofrezcan intervenciones para su abandono en cada consulta. Se ha demostrado que esta práctica aumenta la probabilidad de generar discusiones con el paciente que tienen como consecuencia el abandono del tabaco y mayores tasas de éxito. ^{23,24,25}

En pacientes con tabaquismo activo, el médico debe hacer una evaluación completa que incluya la frecuencia de uso, los productos usados, su dosis acumulativa, los intentos de abandono previos (incluyendo los métodos utilizados) y la dependencia a la nicotina.

La dependencia a la nicotina puede estimarse por la duración y dosis acumulativa del tabaco. El índice tabáquico, que evalúa los paquetes de cigarrillos consumidos por año, es especialmente útil en esta tarea y se obtiene al multiplicar el número de cigarrillos fumados al día por el número de años haciéndolo y dividiendo el producto entre 20.

El grado de dependencia a la nicotina del fumador predice la dificultad que este tendrá para abandonar el tabaco y por tanto requerirá de intervenciones más intensivas. ^{26,27}

El síndrome de abstinencia a la nicotina se presenta en aquellos pacientes con mayor dependencia a la nicotina. Es causa frecuente de fracaso al abandono del tabaco, ya que la nicotina produce una dependencia física y tolerancia en el consumidor. Éste síndrome se caracteriza por un cuadro de aumento de apetito, ganancia de peso, cambios en el estado de ánimo, insomnio, irritabilidad, ansiedad, sueño no reparador, etc. que se presenta en los primeros días tras abandonar el tabaco y que puede durar hasta 3-4 semanas. Los síntomas se pueden aliviar con manejo farmacológico. ²⁸

Los pacientes que deseen abandonar el tabaco deberán ser manejados con una combinación de tratamientos conductuales y farmacológicos. Ambos métodos son efectivos y los mejores resultados se obtienen cuando son combinados. ^{29,30}

5.1 Las opciones en el tratamiento de la adicción al tabaquismo

5.1.1 Tratamiento conductual: Es una opción que ha demostrado ser efectiva. Además de la terapia presencial, pueden ser útiles los programas que utilizan consejos y refuerzos telefónicos. ^{29,30}

5.1.2 Tratamiento farmacológico: La terapia farmacológica de primera línea incluye medicamentos de acción central como la vareniclina y el bupropión, así como la terapia de reemplazo con nicotina. Estos medicamentos han demostrado ser efectivos. ^{29,30}

5.1.3 Terapias alternativas: Incluyen los programas de acupuntura e hipnosis, así como aquellos que ofrecen recompensas económicas por abandonar el tabaco. Existe evidencia contradictoria acerca de la efectividad de estos tratamientos. ^{29,30}

Los pacientes deben tener un seguimiento estrecho durante por lo menos los primeros 3 meses después de haber abandonado el tabaco, ya que se ha observado que es el periodo donde existen más recaídas por tabaquismo. ³¹

6. La farmacología de la Nicotina en el tratamiento.

La nicotina, alcaloide que genera la dependencia del consumo de tabaco, resulta la sustancia clave cuyo estudio nos permite comprender como se genera esta dependencia y a la vez como superarla con los tratamientos sustitutivos.

En la hoja de tabaco, proveniente de la planta Nicotina Tabacum, se logra distinguir dos componentes básicos: el agua y la materia seca, el tabaco seco el agua solo representa el 18%. Interiormente de la materia seca encontramos compuestos no nitrogenados y nitrogenados. Entre los últimos están las proteínas, aminoácidos, amonio y los alcaloides.

El alcaloide más importante y característico del tabaco es la nicotina. Después de inhalar el humo, en solo 9 segundos, la nicotina llega hasta el cerebro, luego sus niveles cerebrales declinan rápidamente ya se distribuye en otros tejidos, (ganglios autónomos, medula suprarrenal y uniones neuromusculares y se metaboliza en el hígado, por enzimas de la familia CYP2A6. Finalmente sus metabolitos se excretan a través del riñón, siendo su vida media de 2 h aproximadamente.

La nicotina actúa a través de su unión a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh), cuya estructura corresponde a canales iónicos compuestos por 5 subunidades. Existen alrededor de 17 subunidades diferentes y la combinación de éstas le confiere a cada receptor distintas propiedades. Se ha demostrado que en la adicción a la nicotina los receptores $\alpha 4\beta 2$ tienen un papel determinante por su alta afinidad y sensibilidad a la nicotina.

Están formados por dos subunidades $\alpha 4$ y tres $\beta 2$ y se ubican principalmente en el área tegmental ventral (dentro del circuito de recompensa del cerebro). La subunidad $\alpha 4$ tendría mayor importancia en la producción de la sensación de placer al fumar y la subunidad $\beta 2$ en la conducta de autoadministración asociada a la nicotina¹⁵.

Los receptores nicotínicos pueden estar en 3 estados: 1) reposo: canal iónico cerrado, que puede abrirse con la unión con el agonista (ACh o nicotina); 2) activado: se une el agonista y el canal se abre, produciéndose un flujo de iones de Na^+ hacia el interior, induciendo una despolarización local; 3) desensibilizado: después de la activación, se cierra el canal iónico y se hace refractario a la activación (se necesitarían altas concentraciones del agonista para activarlo)¹⁵.

La nicotina produce una serie de alteraciones en el SNC que explicarían su poder adictivo.

- A) Aumento de dopamina en el núcleo accumbens: en el SNC la nicotina se une principalmente a receptores del área tegmental ventral, que tiene proyecciones hacia el núcleo accumbens, donde se libera dopamina en el espacio extra-sináptico. Esto constituye el sistema dopaminérgico mesolímbico, que tiene aferencias hacia la corteza frontal, estriada e hipocampo, y que corresponde al circuito de recompensa-reforzamiento del cerebro. Por la liberación de la dopamina en el núcleo accumbens se produce la sensación de placer y bienestar, lo que determina la dependencia física.

- B) Incremento del número de receptores nicotínicos funcionales ("up-regulation"): ocurre por la exposición crónica a nicotina, lo que conlleva a un aumento importante de la concentración extra-sináptica de dopamina, produciendo sensaciones más placenteras, lo que está relacionado con el reforzamiento y la adicción a nicotina. Se cree que este incremento de los receptores ocurre como respuesta adaptativa a la desensibilización permanente de éstos, contrario a lo que ocurre con otras drogas adictivas, en que hay una baja de los receptores. Es posible que la tolerancia a la nicotina se explique por la persistencia de los receptores en estado de desensibilización.

- C) Sensibilización del sistema mesolímbico: por la exposición repetida a nicotina, este sistema desencadena una respuesta dopaminérgica más fácilmente, lo cual también está relacionado con el incremento del número de receptores. Con el tiempo, el ritual previo al fumar (abrir la cajetilla, sacar el cigarrillo, tenerlo en los dedos) es capaz de estimular la producción de dopamina en el sistema mesolímbico, incluso sin la presencia del agonista, lo que actúa como un elemento reforzador.

- D) Disminución de los niveles de monoamino-oxidasa B (MAO-B): la nicotina u otra sustancia del humo del tabaco reduce los niveles de MAO-B, que es la enzima encargada de catabolizar la dopamina en el SNC y otros sitios. Esto contribuiría a incrementar aún más la dopamina en el SNC. Son muchos los factores psicofarmacológicos que contribuyen a la adicción a la nicotina. Si bien, el sistema dopaminérgico es el que más se ha estudiado por su importancia en la recompensa, es necesario mencionar que la nicotina también actúa en otros sistemas cerebrales que ayudan a mediar en sus efectos adictivos (colinérgico, gabaérgico, glutamatergico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y endocannabinoide),

6.1 Farmacoterapia del tabaquismo

Hasta la actualidad, la FDA (Food and Drug Administration de EE.UU.)¹⁸. ha aprobado el uso de 3 tipos de medicamentos en el tratamiento para dejar de fumar: Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN), Bupropión y Vareniclina. Hay otros dos medicamentos, que aunque no están aprobados por la FDA, se utilizan como drogas de segunda línea, como son Clonidina y Nortriptilina. Por último hay una serie de nuevas drogas, en distintas etapas de investigación y que abren interesantes vías de desarrollo, que se describirán más adelante.

6.1.1 Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN)

Los medicamentos más estudiados y usados para el manejo de la dependencia al tabaco son aquellos que contienen nicotina. Diversos estudios clínicos han demostrado que son seguros y eficaces, aumentando al doble la tasa de éxito de la terapia conductual.

Parecieran ser 3 sus principales mecanismos de acción: reducción de síntomas de privación, reducción de efectos reforzantes y la producción de ciertos efectos previamente buscados en los cigarrillos (relajación, facilitación del enfrentamiento de situaciones estresantes, etc.)¹⁸. El uso de la TRN debe comenzar el día en que se deja de fumar.

Algunos efectos adversos son comunes a todos los productos de TRN, siendo los más frecuentes mareos, náuseas y cefalea. Las contraindicaciones comunes a toda TRN son enfermedades cardiovasculares graves, arritmias cardíacas severas, hipertensión arterial no controlada y accidente vascular encefálico reciente¹⁹.

Existen distintas formulaciones de reemplazo de nicotina, que pueden ser usadas en forma aislada o asociadas con otros medicamentos.

Chicle de nicotina

Corresponde al método de TRN más estudiado y ampliamente usado desde los años 80s²⁰. Actualmente en EEUU está disponible en diversos sabores (menta, naranja y fruta) y en formulaciones de 2 y 4 mg, esta última dosis recomendada para fumadores de más de 25 cigarrillos/día. En Chile, existe sólo la presentación con sabor a nicotina de 2 mg,

Si bien los niveles plasmáticos alcanzados son relativamente bajos comparados con el cigarrillo, se ha comprobado como un método efectivo para la dependencia del tabaco²¹.

Los pacientes deben ser instruidos para masticar el chicle hasta que se sienta un leve sabor a pimienta, indicando la liberación de nicotina. En ese momento se debe mantener en la boca sin masticar, para luego de algunos minutos volver a hacerlo. No debiera ser usado junto a bebidas o comidas acidas, ya que el pH ácido disminuye la absorción de nicotina en la mucosa oral²².

Hay dos formas de indicar chicles: por horario, en que la dosis inicial recomendada es de un chicle cada 1 a 2 horas por 6 semanas, luego una unidad cada 2 a 4 horas por tres semanas, y luego 1 chicle cada 4 a 8 horas por tres semanas. Otra alternativa de uso es *ad-libitum*, es decir, cuantos chicles sean necesarios de acuerdo a la urgencia por fumar y especialmente en situaciones estimulantes para fumar. Sin embargo, se ha observado que con frecuencia los pacientes utilizan dosis más bajas que las recomendadas, disminuyendo así la efectividad de este método.

Parches de nicotina

Los parches de nicotina entregan una dosis estable de nicotina por 16 a 24 horas. Requiere poco esfuerzo para su uso, lo que facilita la adherencia al tratamiento. Están disponibles en dosis de 7, 14 y 21 mg. Se recomienda que aquellos pacientes que fuman más de 10 cigarrillos al día comiencen con la dosis de 21 mg/24 horas, siendo esta dosis titulable según respuesta clínica o con mediciones seriadas de cotinina (realizadas mientras el paciente aún fuma). Se ha recomendado usarlos durante 10 semanas, disminuyendo las dosis en las últimas 4, aunque muchas veces se necesitan períodos de tratamiento más largos.

El efecto adverso más frecuente es irritación localizada de la piel. El uso del parche durante la noche pareciera tener la ventaja de disminuir la urgencia por fumar matinal, pero podría aumentar el riesgo de tener trastornos del sueño, sobre todo sueños vividos y pesadillas. En estos pacientes se recomienda retirar el parche al acostarse²³.

Spray nasal de nicotina

El spray nasal libera nicotina directamente en la mucosa nasal. Dentro de las TRN, es el método que más rápidamente reduce los síntomas de privación²⁴. Se usa un *puff* en cada fosa nasal, liberando en total 1 mg de nicotina.

Inhalador de nicotina

Se trata de un producto diseñado para satisfacer las necesidades del ritual mano-boca. Consiste en un dispositivo que contiene un *cartridge* o cartucho de nicotina y un sistema vaporizador que se usa en la boca. Este no es un verdadero inhalador, ya que la nicotina prácticamente no llega hasta los alvéolos.

Estas dos últimas formas de TRN, además del *losenge* (comprimido que se debe disolver en la boca), no están disponibles en Chile.

Método de rápida liberación de nicotina, vía mucosa oral, de reciente aparición. Se diferencia del chicle convencional en lograr un alivio más rápido y completo de los síntomas de privación durante los primeros 3 minutos de uso²⁵. Se requieren más estudios de eficacia para su empleo de forma masiva.

6.2 Formas combinadas de TRN

Existen básicamente 2 formas de administración de nicotina: pasiva y activa. La forma pasiva corresponde a la liberación sostenida de nicotina durante el día, sin presentar un *peak* plasmático marcado, como actúan, por ejemplo los parches de nicotina. El resto de los medicamentos de TRN se denominan como formas activas; ya que dependen de la decisión "activa" de la persona para utilizarlos. Tienen vida media corta y producen un *peak* plasmático de nicotina que simula el efecto del cigarrillo, pero de menor intensidad²¹.

La asociación de un medicamento de entrega pasiva, más otro producto de entrega activa que permita la autoadministración en los momentos de urgencia por fumar, ha permitido potenciar el efecto de cada uno por separado^{26,27}. La combinación de productos más usada es la de parche más chicle administrado *ad-libitum*.

Reducción de consumo

Una estrategia para fumadores no motivados en la actualidad o que se sienten incapaces de la cesación completa, es el uso de TRN como parte de una estrategia de "reducción de consumo". Esto consiste en estimular al fumador a disminuir el consumo a la mitad, utilizando métodos de entrega activa. Si después de 3 meses no ha bajado el consumo, se suspende la TRN. Si éste ha disminuido, se continúa hasta por 1 año, poniendo como meta los 6 meses para abstenerse totalmente²⁸.

Bupropion

El bupropion fue el primer fármaco no nicotínico aprobado para el tratamiento del tabaquismo. Es un antidepresivo monocíclico que actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en determinadas áreas del cerebro. Aún

no se conoce cómo actúa exactamente para el abandono del tabaquismo, pero se cree que es en parte por su efecto en los niveles de DA y NA²⁹. Al disminuir la actividad de las neuronas dopaminérgicas, se desactiva el circuito de recompensa y por lo tanto disminuye el deseo de fumar. Además, al disminuir la actividad de las neuronas noradrenérgicas, se lograrían disminuir los síntomas de abstinencia, ya que se cree que el origen de estos síntomas es el aumento de la actividad de las neuronas liberadoras de NA en el *locus coeruleus*. Otro mecanismo que contribuiría es que el bupropion podría ser un inhibidor no competitivo de los receptores colinérgicos nicotínicos.

Farmacodinamia:

Se administra por vía oral y se absorbe en el tubo digestivo, sin que la ingesta de alimentos interfiera, con una biodisponibilidad de al menos un 87%. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 (isoenzima CYP2B6), dando lugar a su metabolito activo principal, que es el hidroxibupropion, cuya concentración máxima plasmática se alcanza a las 6 horas de su administración. La eliminación se produce principalmente a través de la orina, con una vida media de 21 horas aproximadamente³⁰.

Eficacia terapéutica:

La eficacia de bupropion para dejar de fumar está claramente demostrada. Un meta-análisis reciente, que incluyó 12 ensayos clínicos rando-mizados, demostró un *odds ratio* (OR) de 1,56 (IC95% 1,1-2,21) a los 12 meses en comparación con placebo³¹.

En relación a la disminución de las recaídas por la prolongación del tratamiento (1 año *versus* 7 semanas), se ha visto un efecto limitado, ya que retrasa las recaídas pero no mejora las tasas de abstinencia a largo plazo³⁰. También se ha demostrado que el bupropion reduce el aumento de peso que ocurre al dejar de fumar y que alivia los síntomas de abstinencia, como el mal humor, ansiedad, dificultad de concentración, tristeza y deseo de fumar³².

A pesar de que el bupropion es eficaz para el tratamiento del tabaquismo en fumadores con o sin depresión, se cree que los pacientes con depresión o trastornos de ansiedad se podrían beneficiar más con bupropion que con otro tipo de medidas²⁹.

Efectos secundarios:

La dosis recomendada de 300 mg/día es generalmente bien tolerada. Aproximadamente un 10% de los pacientes deben suprimirlo por los efectos secundarios³³.

Los efectos más frecuentes son insomnio (frecuencia de un 30-45% de los que usan 300 mg/ día), sequedad de boca (5-15%) y náuseas.

Otros efectos secundarios más graves que se pueden observar son las convulsiones y reacciones de hipersensibilidad, cada uno con una incidencia de 0,1%. Las convulsiones probablemente están relacionadas con la dosis y aparecen más frecuentemente en personas que presentan alguna predisposición o en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se han descrito casos de hipersensibilidad retardada y de reacciones anafilácticas.

Recomendaciones de uso:

Bupropion está recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento del tabaquismo³². La dosis máxima recomendada es de 150 mg dos veces al día, comenzando una o dos semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar. Los primeros 5-7 días se administra una dosis de 150 mg en la mañana y luego se puede añadir la segunda dosis de 150 mg 8 horas después de la primera (para evitar el insomnio). La duración recomendada del tratamiento es 7-9 semanas. Si aparecen efectos secundarios puede disminuirse la dosis a 150 mg/día.

Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de convulsiones: abuso de alcohol o cocaína, o uso de otros fármacos como antipsicóticos, antidepressivos, teofilina, tra-madol, quinolonas, corticoides sistémicos o anti-histamínicos sedantes. En pacientes adultos mayores y/o con insuficiencia hepática o renal o diabetes, también se debe tener precaución, usando menores dosis que las habituales (150 mg/ día).

Se ha visto que por el uso concomitante de bupropion y parches de nicotina hay un aumento de la incidencia de hipertensión arterial, por lo que se debe tener cuidado con esta asociación en pacientes que tienden al alza de su presión.

Está contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de convulsiones, tumor del SNC, bulimia, anorexia o trastorno bipolar (en estos últimos se puede precipitar un episodio maniaco). También está contraindicado usarlo junto a inhibidores de la MAO, ya que la toxicidad aguda de bupropion se potencia con estos fármacos, produciendo agitación, cambios psicóticos y convulsiones³⁰.

No se recomienda administrarlo en el embarazo ni lactancia, ya que puede atravesar la barrera placentaria y se puede excretar en la leche materna.

Vareniclina

Es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4$ (32, recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo. Está

disponible en Chile desde Abril de 2007 y se ha convertido en una alternativa atractiva, no sólo por su novedoso mecanismo de acción, sino también por su alta eficacia y buena tolerancia reportada en varios estudios.

Propiedades farmacológicas:

La dependencia a nicotina se debe en parte a su actividad agonista en los receptores nicotínicos $\alpha 4(32)$. Al ser estimulados, se produce liberación de dopamina en el núcleo accumbens, neurotransmisor que produce los efectos placenteros buscados por el fumador. Cuando éste deja de fumar, la ausencia de nicotina disminuye los niveles de dopamina, produciendo urgencia por fumar ("craving"), un importante contribuyente para las recaídas.

Diversos estudios sugieren que al estimular estos receptores con un agonista parcial como la vareniclina, aumentarían los niveles de dopamina, aliviando los síntomas de privación. Además, la unión competitiva con los receptores $\alpha 4(32)$, bloquearía al menos parcialmente la activación dopaminérgica provocada por la nicotina en caso de recaída. Este doble mecanismo sería el responsable de la eficacia de la vareniclina como tratamiento del tabaquismo³⁴.

Se ha observado además que este nuevo medicamento, al no ser metabolizado en el citocromo P450, no altera la farmacocinética de varios medicamentos (TRN, bupropión, warfarina, digoxina, cimetidina, y metformina) convirtiéndolo en un medicamento seguro³⁵.

Eficacia terapéutica

- *Tasa de abstinencia*

La eficacia de la terapia de 12 semanas con vareniclina 1 mg 2 veces al día para el tratamiento del tabaquismo, fue comparada con bupropión 150 mg 2 veces al día y placebo en 2 estudios randomizados, multicéntricos, en fase III^{36,37}.

En ambos estudios, a las 12 semanas aquellos participantes del grupo de vareniclina lograron tasas de abstinencia continua significativamente mayor que en los otros grupos. Los resultados fueron similares en ambos trabajos con un OR de 1,9 para vareniclina *versus* bupropión ($p < 0,001$) y un OR de 3,9 para vareniclina *versus* placebo ($p < 0,001$).

A largo plazo (semana 52), la tasa de abstinencia fue significativamente mayor con vareniclina que con bupropión en uno de los estudios (OR 1,8; IC 95% 1,2-2,6; $p = 0,004$), pero no en el otro (OR 1,5; IC 95% 1,0-2,2, $p = 0,05$). En ambos estudios vareniclina fue superior a placebo (OR 3,1 y OR 2,7, ambos con $p < 0,001$).

- *Mantenimiento de abstinencia*

Un estudio multicéntrico³⁸ incluyó 1.210 fumadores que recibieron vareniclina por 12 semanas y que lograron abstinencia durante este período. Luego fueron randomizados en 2 grupos; en uno se siguió usando vareniclina y en el otro placebo, durante 12 semanas más. La tasa de abstinencia a las 52 semanas, fue mayor en el grupo que recibió vareniclina por 24 semanas, con un OR de 1,34 (IC 95% 1,06-1,69, p = 0,02).

- *Otros efectos*

Vareniclina disminuye los deseos de fumar en forma significativamente mayor que placebo, aunque su efecto en síntomas de privación es menos consistente. Vareniclina tiene otros efectos al compararlo con placebo: disminuye el cansancio, el insomnio y los efectos reforzantes del tabaco.

Efectos secundarios:

El efecto secundario más frecuente son las náuseas, alcanzando un 34,9%³⁹; sin embargo, en la mayoría de los casos, son leves a moderadas y disminuyen en el tiempo. La discontinuación de vareniclina por efectos adversos es 10,5%, comparado con 12,6% y 7,3% en los grupos de bupropión y placebo, respectivamente³⁷.

Además se ha observado un aumento de peso de 2,89 kg en promedio, *versus* un 1,8 y 3,1 kg en los grupos de bupropión y placebo respectivamente³⁹. Estos resultados sugieren que el aumento de peso es consecuencia de dejar de fumar, más que esté relacionado con vareniclina *per se*.

Recomendaciones de uso

La dosis recomendada es 1 mg dos veces al día, después de las comidas. El tratamiento debiera empezar una semana antes de la fecha programada para dejar de fumar. La vareniclina debiera ser titulada durante una semana, usando dosis progresivamente mayores hasta lograr la dosis objetivo. Con este esquema, la incidencia de náuseas disminuye significativamente³⁴.

La duración recomendada es de 12 semanas, y para aquellos que logran abstinencia durante ese período podrían recibir vareniclina por otras 12 semanas extras, lo que aumentaría las probabilidades de mantener la abstinencia a largo plazo.

7. Eficacia de la Terapia con vareniclina

La vareniclina es una terapia efectiva para el abandono del tabaco. Es un agonista parcial de la subunidad alfa-4, beta-2 del receptor nicotínico de acetilcolina, el cual es el receptor que produce los mecanismos de recompensa del tabaco y que conduce a dependencia a la nicotina. La vareniclina ayuda al abandono del tabaco en dos formas, primero como un agonista parcial produce una estimulación parcial del receptor nicotínico y por tanto, reduce los síntomas de la abstinencia al tabaco. Por otra parte, la vareniclina al bloquear el receptor nicotínico previene la unión de la nicotina del tabaco a dicho receptor, por lo que reduce la recompensa que produciría el tabaquismo. ^{32,33,34}

La eficacia de la vareniclina para el abandono del tabaco ha sido demostrado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebos realizados en Estados Unidos, Japón y Taiwán. Un meta-análisis del 2013 encontró que en comparación con el placebo, la vareniclina fue más efectiva para el abandono del tabaco (RR 2.27, IC 95% 2.02-2.55). La tasa de éxito a 6 meses es del 37.8% y a 1 año es de 27%. ³⁵⁻³⁹

Los fumadores son instruidos a interrumpir el tabaco 1 semana después del inicio de la vareniclina, cuando se encuentran niveles óptimos del medicamento en sangre. La dosis recomendada de vareniclina es de 0.5 mg diarios por 3 días, después 0.5 mg dos veces al día por 4 días y después 1 mg dos veces al día por el resto de un curso de 12 semanas. Los pacientes que han tenido una respuesta adecuada tras el curso inicial de 12 semanas deben recibir el medicamento durante un periodo adicional de 12 semanas. ⁴⁰

El efecto adverso reportado más frecuentemente es la náusea (15-40%) y es dosis dependiente. Otros síntomas frecuentes son: cefalea, insomnio y terrores nocturnos. Sin embargo, la principal preocupación en el perfil de seguridad de la vareniclina corresponde a los efectos adversos cardiovasculares y neuropsiquiátricos. Algunos de estos efectos son: depresión mayor, manía, psicosis, paranoia, hostilidad, ansiedad, convulsiones, accidentes cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos, enfermedad vascular periférica y angina de pecho. ^{41,42}

8. Métodos para medir la adherencia farmacológica

Existen diversos métodos que buscan comprobar y mejorar la adherencia farmacológica de los pacientes. Se pueden clasificar en objetivos directos, objetivos indirectos y subjetivos.⁴³

Métodos objetivos directos: Se utilizan técnicas de laboratorio para medir niveles de fármacos o metabolitos, frecuentemente por medio de líquidos como sangre u orina. Son métodos objetivos y específicos; sin embargo, obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos y no tienen mucha utilidad ya que son caros y se requiere de laboratorios especiales para realizarlos.

⁴³

Métodos objetivos indirectos: En ellos se valora la adherencia a partir de las circunstancias que se relacionan con el grado de control de la enfermedad. Algunos de estos métodos son:

Conteo de comprimidos: Se lleva un registro de los medicamentos tomados por el paciente en cada cita programada.

Asistencia a citas programadas.

Valoración de la eficacia terapéutica alcanzada: se detecta al grupo de pacientes con fracaso terapéutico.

Valoración de los efectos adversos de los medicamentos.⁴³

Métodos subjetivos: Se emplean cuestionarios, técnicas de entrevista, la impresión clínica y hasta el juicio del médico. Dentro de las técnicas de entrevista se encuentran cuestionarios validados al grado del conocimiento que el enfermo tiene de su condición. Se ha demostrado que a mayor conocimiento de la enfermedad se encuentra una mayor adherencia al tratamiento.⁴³

Los métodos más comúnmente utilizados para medir adherencia son el cuestionario de Morisky–Green y el cuestionario de Haynes–Sackett.

I. Cuestionario de Morisky-Green: Tiene la finalidad de valorar actitudes del paciente frente al tratamiento. Si responde mal a cualquiera de las siguientes preguntas se considera que no hay adherencia. Las preguntas son:

- 1) “¿Se le olvida alguna vez tomarse los medicamentos?”
- 2) “¿Toma los fármacos a la hora indicada?”
- 3) “Cuando se encuentra bien, ¿Deja alguna vez de tomarlos?”
- 4) “Si alguna vez le sientan mal, ¿Deja de tomar la medicación?”.

Las respuestas esperadas serían No, Sí, No y No. ⁴⁴

II. Método de Haynes-Sackett comunicación del auto cumplimiento: Se valora con la respuesta a una única pregunta: 1) La mayoría de los pacientes tiene dificultad de tomar todos los comprimidos todos los días; ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?”

Si la respuesta es afirmativa se debe de interrogar acerca de los comprimidos que el paciente ha tomado en el último mes. Se considera adherencia si tras los cálculos, el paciente ha tomado >80% de su medicación. ⁴⁵

9. TRANSTORNOS PSIQUIATRICOS RELACIONADOS AL TABAQUISMO

9.1 ANSIEDAD

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futuros, acompañada de un sentimiento de disforia (desagradable) y/o de síntomas somáticos de tensión.

El objetivo del daño anticipado puede ser interno o externo. Es una señal de alerta que advierte sobre un peligro inminente y permite a la persona que adopte las medidas necesarias para enfrentarse a una amenaza. Es importante entender la ansiedad como una sensación o un estado emocional normal ante determinadas situaciones y que constituye una respuesta habitual a diferentes situaciones cotidianas estresantes.

Así, cierto grado de ansiedad es incluso deseable para el manejo normal de las exigencias del día a día. Tan sólo cuando sobrepasa cierta intensidad o supera la capacidad adaptativa de la persona, es cuando la ansiedad se convierte en patológica, provocando malestar significativo con síntomas que afectan tanto al plano físico, como al psicológico y conductual.

Los trastornos de ansiedad como tal son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de preocupación, miedo o temor excesivo, tensión o activación que provoca un malestar notable o un deterioro clínicamente significativo de la actividad del individuo.

Las causas de los trastornos de ansiedad no son totalmente conocidas, pero están implicados tanto factores biológicos como ambientales y psico-sociales.

Entre los factores biológicos se han encontrado alteraciones en los sistemas neurobiológicos gabaérgicos y serotoninérgicos, así como anomalías estructurales en el sistema límbico (córtex paralímbico), una de las regiones más afectadas del cerebro. Además, se han observado ciertas alteraciones físicas y una mayor frecuencia de uso y/o retirada de medicinas, alcohol, drogas y/o sedantes y otras sustancias.

Existe cierta predisposición genética en la aparición de estos trastornos. Entre los factores ambientales se ha encontrado la influencia de determinados estresores ambientales, una mayor hipersensibilidad y una respuesta aprendida. Como factores psicosociales de riesgo para estos trastornos se encuentran las situaciones de estrés, el ambiente familiar, las experiencias amenazadoras de vida y las preocupaciones excesivas por temas cotidianos. Como factores predisponentes, se ha observado la influencia de las características de la personalidad.

Dentro de este tipo de patologías se encuentran el TAG, con una la tasa prevalencia-vida es del 4% en los hombres, frente al 7% en las mujeres; Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) afectando del 1 al 3% de la población, Fobias, con una prevalencia-vida del 5% en los hombres y del 11% en las mujeres; las fobias a situaciones como volar en avión, temor a los sitios cerrados o la altura, con una prevalencia-vida del 9% en hombres y un 12% en mujeres; y la fobia social, que se presenta en un 11% de los hombres frente al 16% de las mujeres. Y, el último tipo de patología, es el Trastorno por Estrés Postraumático (PTSD) con una prevalencia-vida del 10% en las mujeres frente al 5% de los hombres. Se destacan múltiples variables por las cuales puede surgir esta diferencia entre mujeres y hombres, tales como los factores psicosociales y socioculturales, que devienen en otros como el rol sexual, la pobreza y el nivel educativo. Además, en cada una de ellas se señalan diferencias de cada sexo, como lo son los efectos de los mismos trastornos previos, la predisposición genética, las hormonas sexuales, la reactividad endocrina frente al estrés, los sistemas de neurotransmisión y los determinantes neuropsicológicos, llegando a la conclusión que gran parte de las diferencias sexuales de las enfermedades anteriormente señaladas tienen auge psicobiológico. Todas estas variables pueden llevar a condicionar síntomas y el tratamiento que debe efectuarse para combatir la ansiedad en cada sexo.

Dentro de las características de quienes padecen trastornos de la ansiedad, está la predisposición a ser fumadores en algún momento de su vida. Fumar también produce aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo, lo que estaría asociado con enfermedades físicas y mentales (incluso desde edades tempranas), trastornos de ansiedad y una menor expectativa de vida, que puede disminuir en 10 años si se abandona su consumo a una edad tardía frente a una edad temprana.

Se ha reportado que entre la niñez y la juventud se observan importantes causas que pueden explicar el consumo de tabaco en estudiantes universitarios, generándoles el malestar psicológico, siendo más intenso en las mujeres, con síntomas como la sensibilidad interpersonal, la depresión y la ansiedad. A su vez, las personas con algún trastorno neurótico son más susceptibles a la hora de fumar, siendo muy probable que fumen 20 o más cigarros por día, mientras que los que tienen algún trastorno de pánico lo hacen en un 56% y en un 55% las personas que tienen uno y otro trastorno.

Las características ansiolíticas de la nicotina podrían explicar el porqué las personas con ansiedad rasgo son las que pueden utilizar el tabaco como un comportamiento para afrontar diferentes situaciones al reducir los niveles de ansiedad.

Además, sugiere que la dependencia de la nicotina es causante de estrés en los fumadores dependientes. Lo que ha demostrado que la asociación entre trastornos de ansiedad y tabaquismo solo era visible en fumadores con dependencia de nicotina.

Se ha demostrado que fumar cigarrillos aumenta los niveles de excitación en los informes de autovaloración del estado de sentimientos de excitación, por lo que lejos de actuar como una ayuda para el control de ánimo, la dependencia de la nicotina parece exacerbar a largo plazo el estrés y la excitación. De este modo, el aparente efecto relajante inicial de fumar sólo refleja la inversión de la tensión e irritabilidad que se desarrollan durante el agotamiento de la nicotina⁶⁰.

9.2 DEPRESIÓN

La depresión es una enfermedad crónica recurrente que afecta la vida familiar y reduce la capacidad de adaptación social.⁶¹ Se estima que entre 60 y 80% de las personas con depresión pueden ser tratadas mediante terapia breve y el uso de antidepresivos. Sin embargo, sólo entre 25% y 10% de las personas que la padecen reciben tratamiento. Este trastorno es ya la principal causa de invalidez en el mundo, siendo 121 millones de personas las que padecen esta enfermedad, y se estima que para el año 2020 será la segunda causa de baja laboral en los países desarrollados.⁶¹

Los pacientes con depresión presentan niveles de discapacidad por arriba del promedio registrado en pacientes con otras enfermedades crónicas, tales como hipertensión, diabetes, artritis y dolor de espalda. La depresión y los sentimientos de desesperanza se han asociado con enfermedades como el cáncer, incluso después de ajustes estadísticos para el hábito de fumar. De igual manera, se ha reportado una importante asociación entre la depresión y las enfermedades cardíacas.

En México, la depresión unipolar severa se clasifica entre las principales causas de mortalidad y carga de enfermedad a nivel nacional. Se estima una prevalencia de 12 a 20% entre la población adulta de 18 a 65 años.⁶¹

En un estudio realizado con el objetivo de evaluar la prevalencia de la depresión con inicio temprano en la población mexicana, se comparará su curso natural en relación con la del inicio en la adultez, su comorbilidad, así como la latencia para buscar tratamiento, y se encontró que 2.0% de la población ha padecido depresión, en la infancia o adolescencia, en un promedio de siete episodios a lo largo de la vida. Las personas que desarrollan depresión en edades tempranas tienen 18 veces mayor probabilidad de desarrollar dependencia a las drogas.

Estos resultados se atribuyen a la falta de detección y tratamiento oportuno en jóvenes. Se sabe que el episodio depresivo mayor presenta un primer incremento alrededor de los 17 años, un segundo pico aproximadamente a los 32 años y por último un tercer pico a los 65 años.

En la Ciudad de México la prevalencia de los trastornos depresivos durante la vida de la población adulta de 18 a 65 años, es de 12%, con un alto riesgo de recurrencia, ya que 59% de las personas que padecieron episodios depresivos, reportaron más de uno. La edad promedio en la que se inicia este tipo de trastornos se ubicó en la segunda mitad de la tercera década de la vida. En relación con las diferencias por género, se encontró que este tipo de trastornos lo padecen dos mujeres por cada hombre. La frecuencia de las discapacidades relacionadas con los trastornos es semejante en ambos géneros, sin embargo, son las mujeres las que con más frecuencia buscan ayuda.

En los últimos años se ha reportado una fuerte relación entre el tabaquismo y la depresión. Se sabe que las personas con historia de depresión son más susceptibles a fumar. Y que los síntomas depresivos que se manifiestan durante la abstinencia son reversibles con la reintroducción del cigarro.

COMORBILIDAD TABAQUISMO–DEPRESIÓN

Los pacientes depresivos son más susceptibles a fumar que la población en general y revelan una importante reducción en la severidad de sus síntomas al consumir nicotina. Este tipo de pacientes tienen mayores probabilidades de mantenerse en abstinencia al recibir tratamiento para su estado de ánimo.⁶¹

Recientemente se reportó que el nivel de la sintomatología depresiva predice la aparición del tabaquismo en no fumadores. De igual manera, la sintomatología depresiva alta en las evaluaciones basales de los pacientes que inician tratamiento contra el tabaquismo, predice una baja tasa de abstinencia al final de dicho tratamiento. El incremento de la sintomatología depresiva en la sexta semana y el sexto mes después del tratamiento, se asocian con el fracaso de la abstinencia.

En relación con las diferencias por género, en un estudio realizado en adolescentes que padecían sintomatología depresiva se encontró una relación significativa entre el tabaquismo y dicha sintomatología, siendo las mujeres las más vulnerables. En este mismo sentido, en un estudio con mujeres fumadoras se encontró una correlación positiva entre el grado de dependencia a la nicotina y el

desarrollo de síntomas depresivos durante la abstinencia, siendo las mujeres con mayor nivel de depresión las más propensas a recaer en el tabaquismo.

En relación con las diferencias según el sexo de los fumadores mexicanos, se sabe que las mujeres fumadoras tienen el doble de probabilidades de padecer depresión que las no fumadoras, así como cinco veces más probabilidad de padecer depresión que los hombres, mientras que los hombres que fuman más de una cajetilla diaria tienen cinco veces más probabilidad de padecer depresión que los no fumadores. Los fumadores actuales y los exfumadores tienen 80% más de probabilidad de presentar depresión, en comparación con los no fumadores. Además, los fumadores actuales (hombres y mujeres) que consumen más de una cajetilla al día, tienen tres veces más probabilidad de presentar depresión que los no fumadores.

Por otro lado, como resultado de varios estudios se ha encontrado que la nicotina reduce tanto la incidencia como la severidad de los síntomas depresivos.

Además, se ha probado que para contrarrestar los síntomas de la abstinencia a la nicotina algunos antidepresivos como el bupropión, la fluoxetina, la moclobemida y la nortriptilina tienen efectos benéficos. Esto sugiere que los síntomas depresivos de los fumadores se mantienen bajo control con la nicotina. El conocimiento de la fuerte relación que existe entre la nicotina y la sintomatología depresiva, demuestra que es necesario examinar nuevas propuestas que puedan sumarse a los tratamientos actuales para el tratamiento de esta adicción, ya que los pacientes con diagnóstico de depresión tienen menos éxito en sus intentos para dejar de fumar.

La importancia de ahondar en la relación que existe entre el tabaquismo y la depresión, radica en la influencia que esta relación pueda tener en el tratamiento exitoso del tabaquismo.

ANTECEDENTES

Un estudio realizado por Ebbert y cols. Evaluó la eficacia de la vareniclina en la reducción del consumo de tabaco en pacientes con tabaquismo e intentos previos fallidos de abandono. Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración de tratamiento y un seguimiento de 28 semanas. Se enrolaron 1,510 participantes en el estudio. El objetivo fue reducir el consumo de tabaco un 50% a las 4 semanas, 75% a las 8 semanas y un 100% de abandono a las 12 semanas. A las 24 semanas, el grupo tratado con vareniclina tuvo una mayor proporción de abstinencia al tabaco con respecto al placebo (32.1% vs 6.9%). A las 52 semanas, el grupo tratado con vareniclina tuvo una mayor proporción de abstinencia al tabaco (27%) en comparación con el placebo (9.9%). Los autores concluyen que la vareniclina es un fármaco adecuado para reducir el consumo de tabaco en pacientes con tabaquismo y un intento previo fallido de abandono. ⁴⁶

Un estudio realizado por Jiang y cols. Evaluó la eficacia de la vareniclina y los programas de consejería en el abandono del tabaco. Para ello se incluyeron 799 pacientes fumadores a quienes se les dio consejo profesional sobre el abandono de tabaco a todos los pacientes. Adicionalmente, 272 sujetos fueron tratados con vareniclina. Se evaluó la abstinencia al tabaco a 1, 3 y 6 meses de la intervención. A los 6 meses, los pacientes con vareniclina y consejo anti tabáquico lograron una mayor proporción de abstinencia al tabaco (31.3%) en comparación con aquellos pacientes que tuvieron solo consejo anti tabáquico. Por lo que, la prescripción de vareniclina fue efectiva en el abandono de tabaco en estos pacientes chinos. ⁴⁷

Un estudio realizado por Ramón y cols. Evaluó la eficacia de la doble terapia con vareniclina y reemplazo con nicotina vs vareniclina en monoterapia. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado. Se incluyeron 341 fumadores con tabaquismo intenso. Todos los pacientes recibieron tratamiento con vareniclina por 12 semanas y con parches (nicotina vs placebo) por otras 11 semanas. Ambos grupos recibieron terapia conductual. Se evaluó la abstinencia al tabaco a las 2 y 12 semanas del abandono. A las 12 semanas, la proporción de pacientes con abstinencia en el grupo de doble terapia (39.1%) fue similar al grupo de monoterapia (31.8%) sin diferencias estadísticamente significativas. En el análisis por subgrupos, los pacientes con tabaquismo más intenso (>29 cigarros/día) se beneficiaron del tratamiento con doble terapia (OR 1.39, IC 95% 1.2-2.5). Los autores concluyeron

que el uso de la doble terapia no mejoró la proporción de abstinencia en todos los fumadores, independientemente de su nivel de consumo. ⁴⁸

Otro estudio similar realizado por Koegelenberg y cols. Evaluó también la eficacia de la doble terapia con vareniclina y parches de nicotina vs vareniclina en monoterapia mediante un ensayo clínico aleatorizado. Se incluyeron 435 pacientes. A las 12 semanas, los pacientes con doble terapia tuvieron una mayor proporción de abstinencia (55.4%) en comparación con aquellos pacientes en monoterapia con vareniclina (40.9%). A las 24 semanas se mantuvo esta diferencia (49% vs 32.6%). Los autores concluyeron que la vareniclina en combinación con parches de nicotina es más efectiva que la vareniclina sola en lograr el abandono del tabaco a las 12 semanas (fin del tratamiento) y que este efecto perdura un mínimo de 6 meses. ⁴⁹

Un estudio realizado por Hsueh y cols. Comparó la eficacia de la vareniclina en comparación con el uso de parches de nicotina en el abandono del tabaquismo. Se estudiaron 587 fumadores incluidos en un ensayo clínico aleatorizado. Los pacientes fueron seguidos por un periodo de 36 semanas. En la regresión logística multivariada, la vareniclina mostró una mayor eficacia que los parches de nicotina (OR 7.94, IC 95% 1.87-33.7) a las 36 semanas. Los autores concluyeron que la vareniclina es más eficaz que el uso de parches de nicotina en el abandono sostenido del tabaco a los 3 años de seguimiento. ⁵⁰

Una revisión sistemática y meta-análisis, fue conducida por Cahill y cols., en el 2010 con la finalidad de evaluar la eficacia de los agonistas parciales de nicotina en el abandono del tabaco. Se revisaron ensayos clínicos aleatorizados que compararan la eficacia de vareniclina con placebo y otros fármacos como el bupropion y parches de nicotina. Se incluyeron 11 estudios con 10,300 participantes, de los cuales 6,892 utilizaron vareniclina. El RR para la abstinencia continua por 6 meses o más para vareniclina vs placebo fue de 2.31 (IC 95% 2.01-2.66). Además, la vareniclina fue más efectiva que el bupropion y al menos, igual de efectivo que los parches de nicotina. Por lo que, se concluyó que la vareniclina es un fármaco eficaz en el abandono del tabaquismo. ⁵¹

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: El tabaquismo es un grave problema de salud pública en México y el mundo; globalmente produce alrededor de 5 millones de muertes anualmente por año y en México alrededor de 60,000. Esta toxicomanía aumenta el riesgo de enfermedad arterial coronaria, diversos tipos de cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De ahí la importancia de su manejo oportuno.

Trascendencia: El presente estudio es de trascendencia porque permitirá evaluar la eficacia de la terapia con vareniclina en pacientes de la Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en México, D.F. Además, permitirá evaluar la adherencia a la terapia y a identificar los factores asociados a fracaso para dejar de fumar. Por lo tanto, se podrá tener claridad sobre el alcance y utilidad del programa antitabaquismo, identificar áreas de mejora y a los pacientes que podrían tener dificultades para el éxito de la terapia. Los alcances y aportaciones científicas y académicas dependerán de los resultados que arroje el estudio.

Factibilidad: Es factible realizar este estudio debido a que se tiene acceso a pacientes que cumplen los criterios de selección en la Clínica Antitabaquismo y la vareniclina es un fármaco disponible para el manejo rutinario de los pacientes, por lo que, el costo del proyecto es mínimo. Se cuenta además con los recursos humanos y la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

Vulnerabilidad: Por ser un estudio cuasi experimental no existe un grupo control para compararlo con el grupo en tratamiento con vareniclina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tabaquismo es una toxicomanía que causa millones de muertes por cáncer de pulmón, vejiga, EPOC y enfermedades cardiovasculares, entre otros. Además, su impacto socioeconómico y sobre la calidad de vida es notable. Por lo que, es de suma importancia contar con estrategias eficaces para reducir el uso de tabaco con la finalidad de reducir las complicaciones y su impacto socioeconómico.

En este sentido, todos los pacientes deben recibir terapia conductual y consejería. Además, la terapia farmacológica está indicada en todos los casos con algunas excepciones (embarazo, lactancia, consumo de <10 cigarrillos diarios) debido a que duplica la tasa de éxito. De los tratamientos disponibles, la vareniclina ha demostrado ser más eficaz que bupropion y nicotina. Las tasas de éxito oscilan entre 26-40% a 6 y 12 meses, aunque existe una heterogeneidad importante en los diseños de los estudios. Además, dado que la vareniclina produce diversos efectos adversos, algunos pacientes abandonan la terapia o se adhieren pobremente a esta.

Con base en lo anterior y en la necesidad de evaluar la eficacia de la terapia con vareniclina de la Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar, el presente trabajo pretende evaluar:

¿Cuál es la adherencia y la tasa de éxito de la terapia con vareniclina en pacientes con tabaquismo del Programa Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal?

HIPÓTESIS

La adherencia a la terapia con vareniclina y la tasa de éxito en pacientes de la Clínica Antitabaquismo del ISSSTE es mayor a la reportada en la literatura.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la adherencia a la terapia con vareniclina y la tasa de éxito en pacientes de la Clínica Anti-tabaquismo de la Clínica Oriente del ISSSTE en México, D.F.

Objetivos particulares

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes.
2. Obtener información sobre la convivencia social del paciente, la práctica de actividad física, la coexistencia de enfermedades psiquiátricas y de alcoholismo.
3. Determinar las características del tabaquismo del paciente, así como la duración, posología y efectos adversos de la terapia con vareniclina.
4. Aplicar a los pacientes el cuestionario de Morisky-Green para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico.
5. Medir la tasa de éxito de la terapia con vareniclina para el tratamiento de tabaquismo a los 3, 6 y 9 meses post-tratamiento.
6. Analizar la tasa de éxito según el género, la convivencia familiar, el estado civil, la escolaridad, las comorbilidades, el alcoholismo, las características del tabaquismo, los efectos adversos y la adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sede de estudio

Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal.

Periodo de estudio

Enero de 2014 al Julio de 2015.

Tipo de estudio

Estudio cuasiexperimental.

Universo del estudio

Pacientes con tabaquismo bajo tratamiento en la Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal.

Muestreo y tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia de casos consecutivos de pacientes que cumplieron los criterios de selección. No se realizó cálculo de tamaño de muestra, sino que se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con vareniclina en el periodo de estudio.

Al inicio del estudio se registra un total de 125 pacientes, de los cuales 56 corresponden al género femenino y 69 al género masculino, de los cuales se tiene registro de abandono del estudio de algunos pacientes debido a diversas circunstancias laborales, en cuanto a tiempo para recibir tratamiento y continuar con las valoraciones medicas correspondientes, dejando un registro de 49

pacientes del género femenino y 51 pacientes del género masculino, los cuales corresponden a la población al inicio y termino del estudio correspondientemente.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

Pacientes con tabaquismo que se atendían en la Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal.

De cualquier género, mayores de 20 años de edad.

De cualquier tiempo de evolución del tabaquismo e índice tabáquico.

Que hayan aceptado participar en el estudio mediante firma de carta de consentimiento bajo información.

Criterios de no inclusión

Pacientes que usaban cocaína, cannabis o heroína.

Con uso de los siguientes fármacos: clonidina, nortriptilina y bupropión.

Embarazo, lactancia ó adolescencia.

Criterios de eliminación

Pacientes con datos incompletos.

Pacientes que no completaron tratamiento con vareniclina.

Descripción general del estudio

Se incluyeron pacientes con tabaquismo que acudieron a manejo a la Clínica Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal y cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio. Todos los pacientes recibieron tratamiento con vareniclina a dosis de 0.5 mg por 3 días y posteriormente 1 mg cada 12 horas hasta completar 12 o 24 semanas de tratamiento. En los pacientes que lograron una reducción gradual del uso de tabaco, sin el cese completo a las 12 semanas recibieron terapia durante 24 semanas.

Durante la terapia se monitoreó y registró la presencia de efectos adversos. Se evaluó el cese de fumar a los 3, 6 y 9 meses post-inicio de la terapia y la tasa de éxito, así como la adherencia de manera trimestral.

Se obtuvo además la siguiente información: edad, género, escolaridad, estado civil, número de personas con las que el paciente vivía, si cohabitaba con personas que fumaban y el número total de personas con las que convivía que fumaban, la práctica de actividad física, la coexistencia de enfermedades psiquiátricas, si tenía alguna otra toxicomanía o alcoholismo, el índice tabáquico, los cigarrillos diarios y los años de fumar.

Finalmente, se analizó tasa de éxito para el cese de fumar según el género, la convivencia familiar, el estado civil, la escolaridad, las comorbilidades, el alcoholismo, las características del tabaquismo, los efectos adversos y la adherencia al tratamiento con vareniclina.

TERAPIA GRUPAL.

La metodología empleada es la terapia de grupo basada en principios cognitivo-conductuales, conformando un programa multicomponente. El cual es integral a la terapia farmacológica y se estructura en tres fases: preparación, abandono y mantenimiento.

En cada una de ellas se utilizan las técnicas conductuales que han mostrado su efectividad para dejar de fumar: contrato, control de estímulos, entrenamiento en técnicas de autocontrol y técnicas de mantenimiento de la abstinencia.

Fase de preparación:

Etapa I

Estrategias de motivación de cohesión grupal, contingente a la asistencia de sesiones, información de carácter socio-sanitario, reestructuración cognitiva, expectativas y creencias erróneas acerca del proceso de abandono del tabaco, percepción de capacidad para el abandono, auto-observación y auto-registros.

Etapa II

Análisis funcional de la conducta de fumar y control de estímulos, análisis de auto-registros, estímulos, antecedentes, respuesta y consecuencias, estrategias de afrontamiento y ensayos conductuales de abstinencia situacional.

Fase de abandono:

Entrenamiento en técnicas de auto-control, entrenamiento en manejo de estrés; respiración controlada, identificación de conductas alternativas, contrato fecha de abandono.

Fase de mantenimiento:

Estrategias para evitar el síndrome de abstinencia y prevención de recaídas, entrenamiento en habilidades conductuales para minimizar el síndrome de abstinencia, (identificar situaciones de riesgo y planificar conductas de afrontamiento, auto-instrucciones positivas), estrategias para propiciar el auto-refuerzo de los cambios positivos.

Clasificación y definición de variables

Se presentan a continuación las variables del estudio, su clasificación y definición.

Tabla 1. Clasificación y definición de las variables del estudio				
<i>Nombre</i>	<i>Categoría ó escala</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Unidad de medición</i>
Independiente				
Tratamiento con vareniclina	Cualitativa nominal	Terapia farmacológica con vareniclina para suspensión de uso de tabaco.	Ingesta de vareniclina durante 12-24 semanas como apoyo para lograr suprimir el uso de tabaco.	%
Dependiente				
Tasa de éxito	Cualitativa nominal	Porcentaje de pacientes que suspendieron el uso de tabaco	Proporción de pacientes que lograron suspender por completo el uso de tabaco de cada 100 que iniciaron terapia con vareniclina, a los 3, 6, 9 y 12 meses.	%
Intervinientes				
Adherencia a la terapia farmacológica	Cualitativa nominal	Grado de cumplimiento con la ingesta del tratamiento farmacológico	Cumplimiento con la ingesta de vareniclina, evaluado con el test de Morisky Green	%

			(Anexo 1). Si vs No	
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	Tiempo de vida de los pacientes al momento del diagnóstico	años
Sexo	Cualitativa nominal	Totalidad de características reproductivas de estructura, funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian masculinos de femeninos	Condición orgánica, masculina o femenina de los pacientes	%
Estado civil	Cualitativa nominal	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Grado máximo de estudios de los participantes	%
Escolaridad	Cualitativa nominal	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Grado máximo de estudios de los participantes	%
Personas con las que el paciente vive	Cualitativa ordinal	Total de personas con las que el paciente comparte casa	Cantidad de personas con las que el paciente comparte casa	%
Cohabitación con personas	Cualitativa	Vivir o cohabitar con personas	Vivir o cohabitar con personas que	%

que fuman	nominal	que fuman	fuman. Si vs No	
Número de personas con las que convive que fuman	Cuantitativa discreta	Total de personas con las que trabaja, platica regularmente o vive que fuman	Cantidad de personas con las que trabaja, platica regularmente o vive que fuman	personas
Actividad física regular	Cualitativa nominal	Realización de actividad física de manera periódica	Práctica de actividad física al menos 4 veces por semanas	%
Coexistencia de enfermedades psiquiátricas	Cualitativa nominal	Padecer enfermedades psiquiátricas en adición a la dependencia al tabaco	Padecimientos psiquiátricos del paciente en adición a la dependencia al tabaco, como: depresión, ansiedad, trastorno bipolar	%
Toxicomanías	Cualitativa nominal	Uso de tóxicos o drogas ilegales	Uso de tóxicos o drogas ilegales como cannabis, cocaína, heroína, tolueno, resistol, etc. Si vs No	%
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Ingesta alta, compulsiva, no controlada de alcohol	Ingesta excesiva de alcohol acompañada de ansiedad, pérdida de control y dependencia física	%
Índice tabáquico	Cuantitativa continua	Estimación acumulativa de consumo de tabaco	(Número de cigarrillos fumados al día)(Número de años de fumador)/20	paquetes por año

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico v. SPSS 22.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas (porcentajes, frecuencias) y cuantitativas (media, desviación estándar) según correspondió. El análisis inferencial de variables cualitativas se realizó con χ^2 y el de variables cuantitativas con t de Student. Con tabla de 2x2, OR y X^2 se calculó el Odds Ratio para fracaso a los 3 meses en aquellos con un índice tabáquico elevado. Se considerará significativa una $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El estudio se apejó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki y ratificados en Río de Janeiro en 2014, así como al marco jurídico de la Ley General en Salud en materia de Investigación en el TITULO SEGUNDO, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I:

ARTICULO 13.-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predesibles; V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías; I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

ARTICULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Todos los pacientes participaron en el estudio de forma voluntaria, previa firma de carta de consentimiento bajo información. Se mantuvo en absoluta confidencialidad la identidad de los participantes de la investigación.

Cronograma de actividades

ACCIONES REALIZADAS	ENERO- FEBRERO 2014	MARZO 2014- JULIO 2015	AGOSTO- 2015	SEPTIEMBRE - 2015
1.- Búsqueda de bibliografía	X			
2.- Diseño del protocolo	X			
3.- Desarrollo del protocolo y recolección de datos		X		
4.- Análisis de datos			X	X
5.- Presentación de resultados				X

RESULTADOS

Características sociodemográficas de los participantes

Un total de 100 pacientes con tabaquismo recibieron terapia con vareniclina en la Clínica de Antitabaquismo de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE en el Distrito Federal.

La edad promedio fue de 50.5 ± 12.1 años, edad mínima de 18 años y máxima de 73 años. El 49% de los pacientes fueron femeninos y el 51% masculinos (Fig. 1).

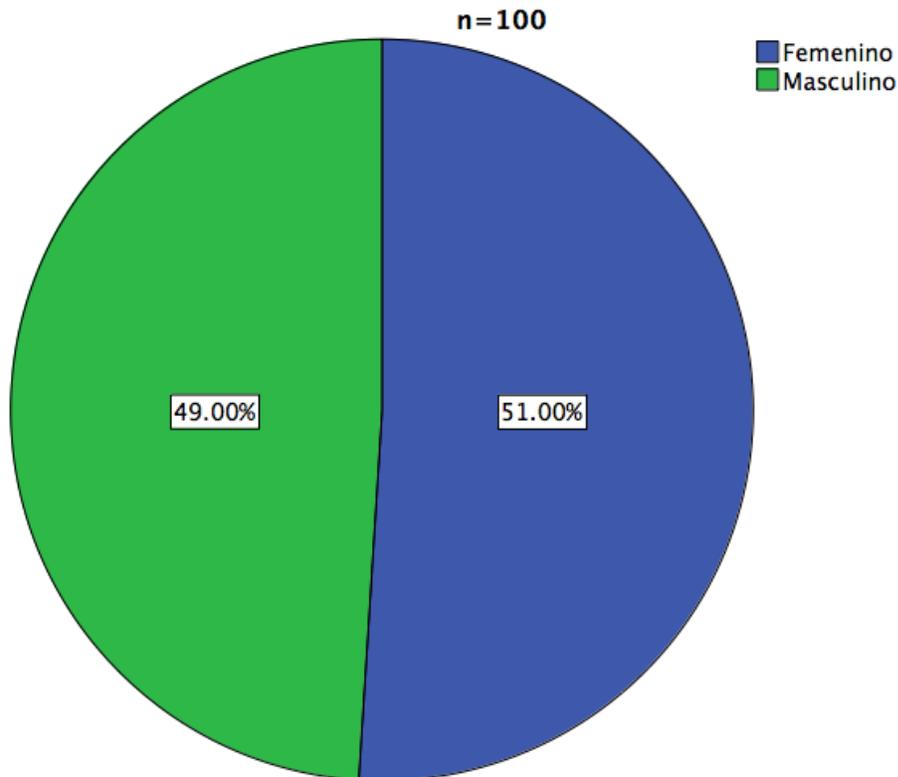


Figura 1. Género de los participantes.

La escolaridad de los participantes fue secundaria en el 33% de los pacientes, bachillerato en 32% de los pacientes y licenciatura en el 35% (Fig. 2).

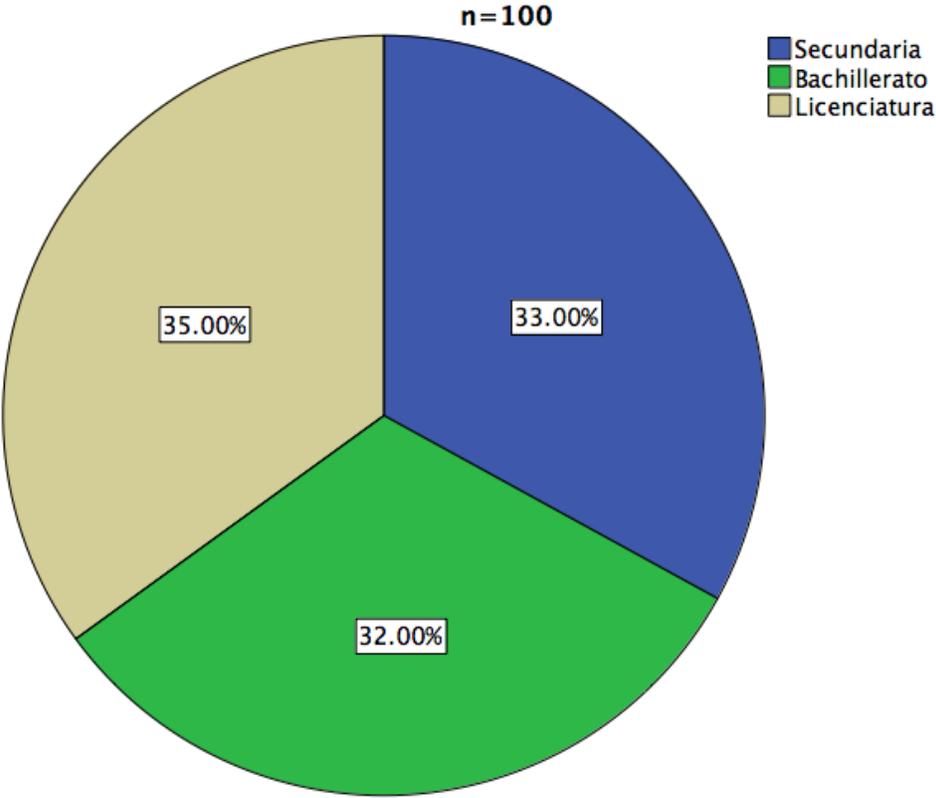


Figura 2. Escolaridad de los participantes.

El 68% de los pacientes eran casados(as), el 22% solteros(as) y el 10% viudos(as), Fig. 3.

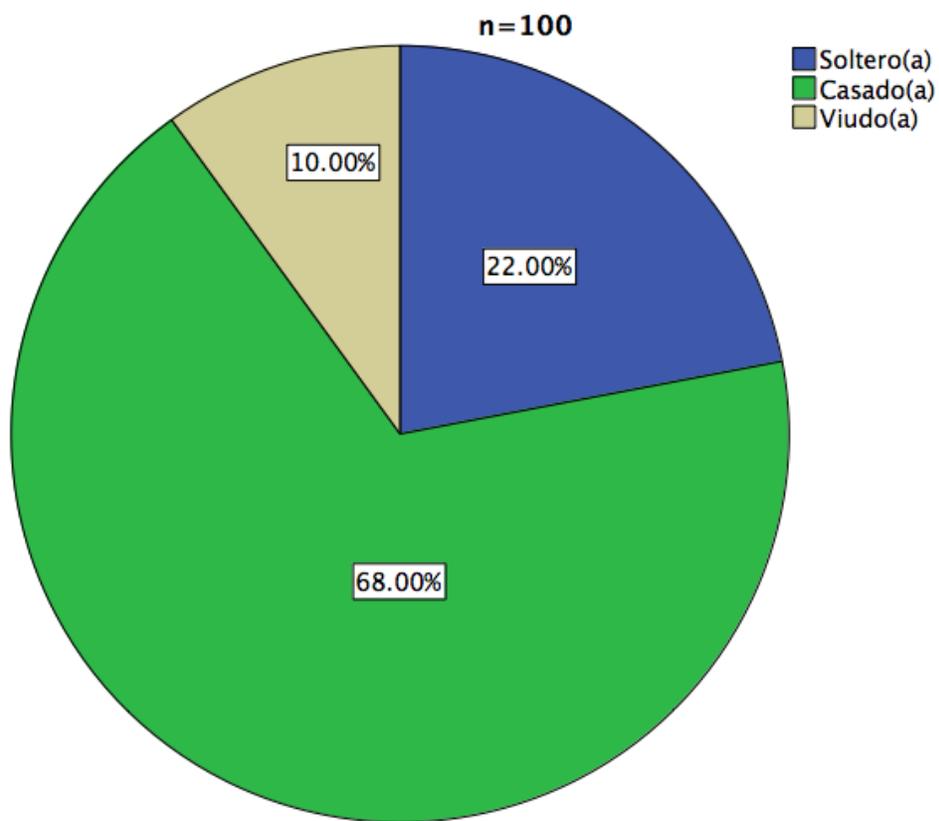


Figura 3. Estado civil de los participantes.

Convivencia social y hábitos de los pacientes

El promedio de personas con las que vivían los pacientes fue de 5.0 ± 2.0 , el mínimo 2, el máximo 9. La distribución de pacientes según el número de personas con quien vivían se presenta en la Fig. 4. El 54% de los pacientes vivía con fumadores. Todos los pacientes convivían a diario con al menos un fumador, algunos convivían hasta con 20 fumadores (Fig. 5). Por otro lado, sólo el 37% de los pacientes realizaban actividad física de manera regular (4 o mas días por semana), el resto no.

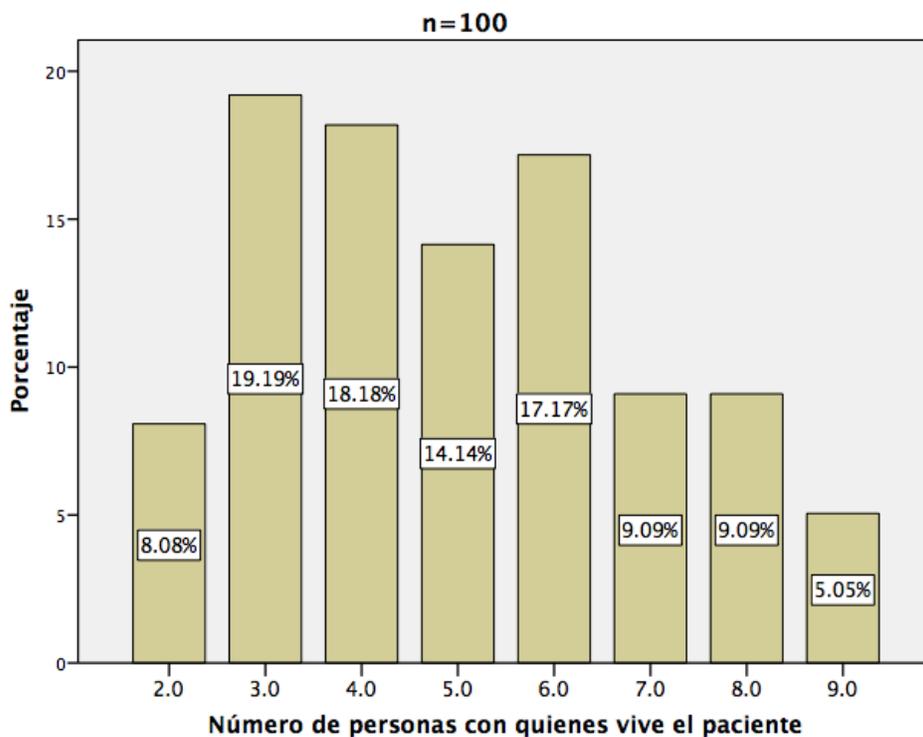


Figura 4. Número de personas con quienes vive el paciente.

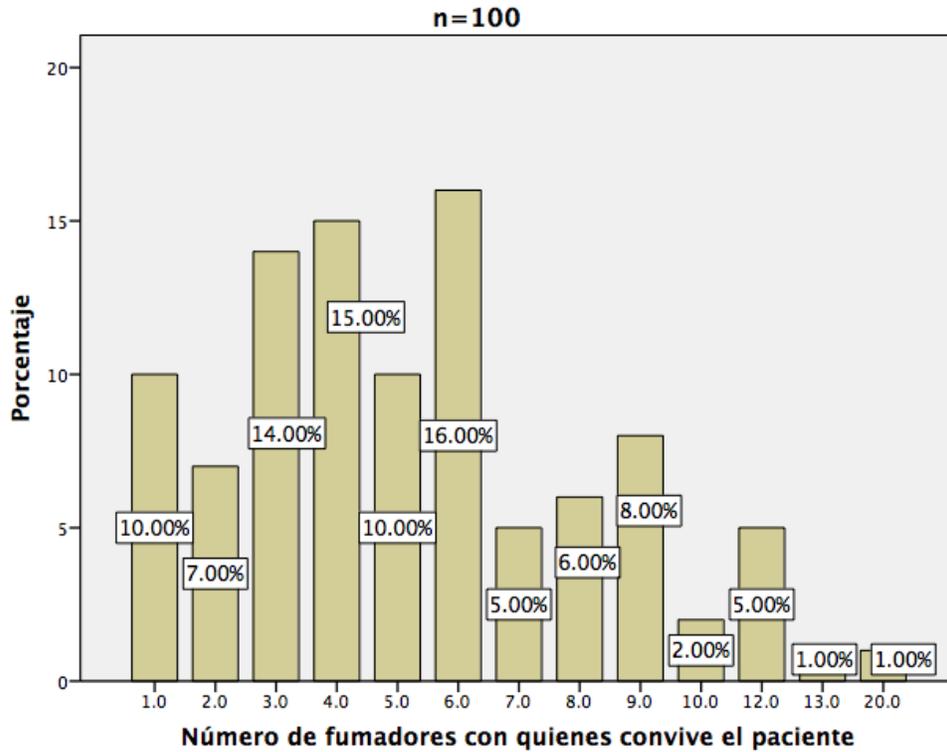


Figura 5. Número de fumadores con quienes convive a diario el paciente.

El 100% de los pacientes tenían algún síntoma o patología psiquiátrica: ansiedad (59%), depresión (33%), trastorno bipolar (6%) y esquizofrenia (2%), Figura 6. El 31% de los participantes padecían alcoholismo y el 3% otra toxicomanía distinta a tabaquismo y alcoholismo.

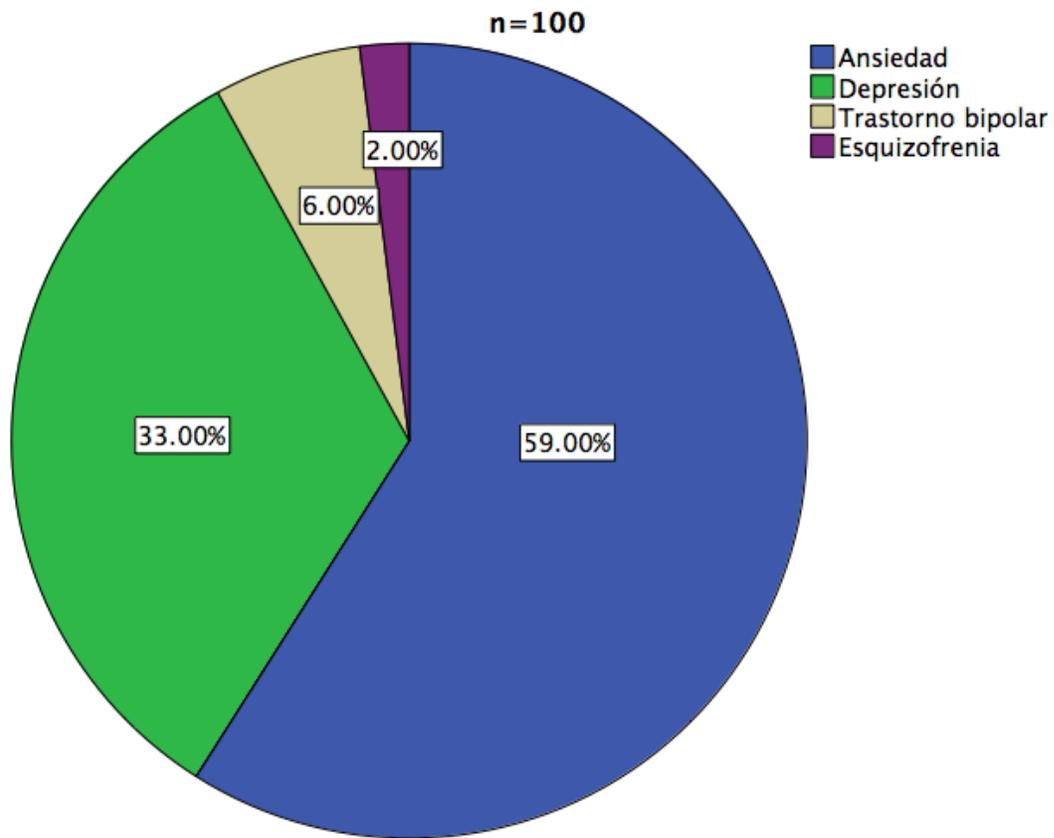


Figura 6. Número de fumadores con quienes convive a diario el paciente

Características del tabaquismo

El índice tabáquico promedio fue de 21.3 ± 12.6 paquetes de cigarros por año, un mínimo de 2 y un máximo de 50 paquetes/años. Es decir, un promedio de 18.8 ± 7.0 cigarrillos diarios, un mínimo de 5 cigarrillos diario y un máximo de 30 cigarrillos diario. El promedio de años fumando fue de 21.9 ± 9.0 años; el mínimo de años fue de 4.0 años y el máximo de 45.0 años (Tabla 2).

Tabla 2. Características del tabaquismo de los participantes					
<i>Parámetro</i>	<i>n</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
Índice tabáquico	100	2	50	21.3	12.6
Años fumando	100	4	45	21.9	9.0
Número de cigarrillos fumados diario	100	5	30	18.8	7.0

Características y eficacia del tratamiento con vareniclina

La duración de la terapia fue de 12 meses en el 91% de los pacientes y de 24 meses en el 9% de los pacientes. Estos últimos recibieron tratamiento durante 24 meses porque lograron una reducción gradual del uso de tabaco sin el cese completo a las 12 semanas.

El 100% de los pacientes presentó algún efecto adverso; estos fueron: náusea (18%), flatulencia (17%), insomnio (33%), depresión (3%), vértigo (19%) y sueños anormales (10%), Figura 7.

La tasa de éxito de la terapia con vareniclina fue de 91 por cada 100 pacientes que iniciaron tratamiento, es decir se logró el cese de fumar en 91% de los pacientes. A los 6, 9 y 12 meses el 100% de los pacientes dejó de fumar, es decir la tasa de éxito fue de 100 por cada 100 pacientes que iniciaron tratamiento (Figura 8).

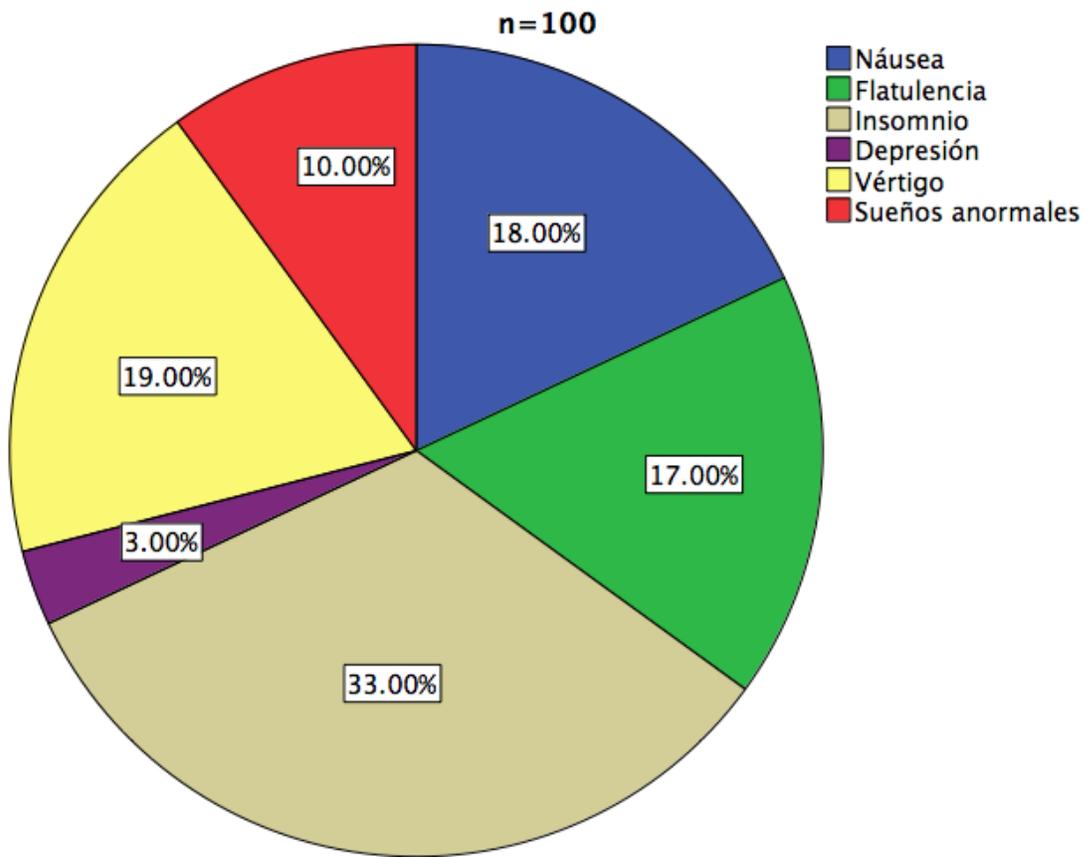


Figura 7. Efectos adversos de la terapia con vareniclina.

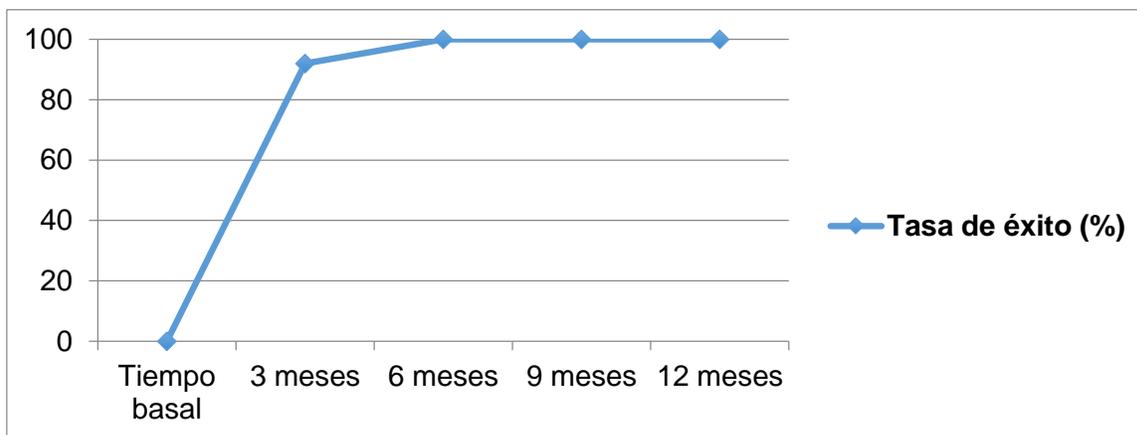


Figura 8. Tasa de éxito de terapia con vareniclina a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Adherencia al tratamiento con vareniclina y su asociación con el cese de fumar

Con el test de Morsiky-Green se evaluó la adherencia a la terapia farmacológica a los 3 meses, la cual fue de 75%. El 100% de los pacientes con adherencia a la terapia con vareniclina habían dejado de fumar a los 3 meses. Mientras que sólo el 64% de los pacientes con mala adherencia a la terapia farmacológica lograron cesar de fumar, es decir el 36% de los pacientes con mala adherencia fracasaron en cesar de fumar al tercer mes ($p=0.000$, X^2).

Éxito de cese del consumo de tabaco a los 3 meses de acuerdo al género, estado civil, escolaridad, tipo de convivencia, comorbilidades, la presencia de alcoholismo, efectos adversos e índice tabáquico

No hubo diferencias en la tasa de éxito de cese del consumo de tabaco por género (92.2% y 89.8% en femeninos y masculinos respectivamente). Los viudos tuvieron menor tasa de éxito a los 3 meses (80%) que los casados (89.7%) y solteros (100%), aunque esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.150$, X^2). Los pacientes con nivel licenciatura tuvieron menor tasa de éxito (82.9%) que los de nivel preparatoria (93.8%) y secundaria (97%), aunque sin significancia estadística ($p=0.102$, X^2).

Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de respuesta a terapia con vareniclina de acuerdo al tipo de convivencia, comorbilidades, la presencia de alcoholismo ni los efectos adversos.

Se dividieron los pacientes de acuerdo al índice tabáquico (IT) en aquellos con más o menos de 21.3 paquetes por año (equivalente al promedio del IT) y se evaluó la frecuencia de cese de consumo de tabaco en ambos grupos. El 100% de los pacientes que no tuvieron éxito en dejar de fumar a los 3 meses tuvieron un IT superior a 21.3, mientras que sólo el 37.4% de los que si dejaron de fumar tuvieron un IT superior a 21.3 ($p=0.000$, X^2). Además, se calculó el riesgo (mediante OR) de no éxito a los 3 meses en aquellos con un IT superior a 21.3, el cual resultó de 2.676 (IC95% 2.051-3.492, $p=0.000$, X^2). De hecho los pacientes que tuvieron un IT superior a 21.3 fueron los que requirieron terapia con vareniclina por 24 meses.

DISCUSIÓN

Debido a que el 19.3% de los adultos mexicanos padecen tabaquismo (definido como haber fumado 100 cigarros o más en la vida y fumar actualmente) y el consumo de tabaco se asocia a diversos problemas de salud severos y fatales como cáncer de próstata, pulmón y EPOC, el presente estudio evaluó la utilidad de la terapia con vareniclina para deshabituarse al paciente del uso de tabaco. ⁵²

El control o deshabituación del tabaquismo es un reto de salud pública a nivel mundial y a nivel nacional por los costos atribuibles a sus complicaciones, muerte prematura y del ausentismo laboral. ⁵⁻⁸

El presente estudio se incluyó una proporción similar de pacientes femeninos y masculinos, con una edad promedio de 50 años, escolaridad de secundaria a licenciatura y predominio de pacientes casados. En cuanto a su perfil de convivencia, los pacientes vivían con un promedio de 5 personas, convivían diario con un promedio de 4 fumadores y el 54% de ellos vivía con algún fumador. El perfil de convivencia es importante porque el consumo de cigarros se produce en el contexto de las relaciones importantes en la vida del fumador; en concreto, el fumar tabaco es visto como una manera de convivencia social, de control de relaciones y hasta como un elemento íntimo en las relaciones. Además, cuando una persona intenta dejar de fumar o tiene éxito en dejar de fumar, los patrones de convivencia cambian y puede necesitarse reemplazarlos por alternativas de convivencia que no requieran fumar. Los compañeros pueden responder con apoyo y voluntad para crear patrones alternativos, o socavar la nueva conducta, deseos y acciones. ⁵³

Una tercera parte de los pacientes realizaban actividad física de manera regular (4 o más días por semana), el resto no. Dado que la actividad física produce efectos que pueden ayudar a dejar de fumar en adultos jóvenes fumadores, sería importante la promoción de actividad física en pacientes con hábito de fumar. ^{54,55}

Todos los pacientes del presente estudio tuvieron algún síntoma o patología psiquiátrica y una tercera parte era consumidor habitual de alcohol. Esto es relevante, dado que se ha reportado que los fumadores con un diagnóstico psiquiátrico tienen significativamente más altas tasas de cese de consumo de tabaco en los grupos de intervención en comparación con controles en el corto plazo, pero esto no se ha mantenido a largo plazo. ⁵⁶ De la misma manera, los fumadores adictos al alcohol que son sometidos a una intervención para dejar de

fumar tienen una alta tasa de respuesta en el corto plazo, pero no se han mantenido a largo plazo (6 meses o más). Por lo tanto, en el presente estudio la respuesta a vareniclina fue mejor que en estudios anteriores, incluso en pacientes consumidores regulares de alcohol. ⁵⁶

El índice tabáquico promedio de los pacientes fue de 21.3 ± 12.6 paquetes de cigarros por año, que de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica sobre tabaquismo equivale a tabaquismo intenso. ⁵⁷ La terapia farmacológica para la deshabituación de consumo de tabaco está indicada siempre porque duplica la posibilidad de éxito, excepto cuando el consumo es menor de diez cigarros al día, cuando exista una contraindicación médica, en el embarazo, la lactancia y en la adolescencia. ⁵⁷

En el presente estudio, el 91% de los pacientes lograron el cese de fumar a los 3 meses, es decir la tasa de éxito de vareniclina fue de 91%, y ascendió a 100% a los 6,9 y 12 meses. La vareniclina es un agonista parcial de los receptores de nicotina - $\alpha 4\beta 2$ - pero también ejerce un efecto antagonista, es decir, actúa como la nicotina y también disminuye el placer por fumar; es más eficaz que el placebo, el bupropion y los parches de nicotina. ^{58,59} En comparación con otros estudios, la tasa de éxito fue mayor en este estudio y se asoció una alta adherencia al tratamiento con vareniclina a los 3 meses (75%). ⁴⁶⁻⁵¹ En quienes no tuvieron adherencia en los primeros 3 meses, se tuvo que continuar la terapia con vareniclina 12 semanas más y a los 6, 9 y 12 meses también lograron éxito en dejar de fumar.

Los efectos adversos de la terapia con vareniclina encontrados en el presente estudio fueron: náusea (18%), flatulencia (17%), insomnio (33%), depresión (3%), vértigo (19%) y sueños anormales (10%); es decir son los mismos a los reportados en otros estudios, con ligeras variaciones en su frecuencia. ⁴¹⁻⁴²

Sería valioso continuar el seguimiento de los pacientes durante 24 – 48 meses para evaluar la eficacia a largo plazo de la vareniclina.

Me da suma importancia comentar, en primer lugar, realice un análisis descriptivo con el que describo la media, desviación estándar y porcentajes, en seguida me es útil la χ^2 , para saber si la adherencia se asoció a la suspensión del tabaco.

Es decir en este caso el 100% de los pacientes con adherencia a la terapia dejaron de fumar, mientras que solo el 65 % con mañana adherencia dejaron de fumar, es decir que en este caso el 100 % de los pacientes con adherencia a la terapia dejaron de fumar, mientras que solo el 65%, de los pacientes con mala adherencia dejaron de fumar.

Si yo quiero saber si esta adherencia es estadísticamente significativa, se utiliza la prueba de inferencias, que se llama X².

Finalmente, para saber que los factores se asociaron al éxito para dejar de fumar, y encontramos que los pacientes con un índice tabáquico superior a 21.3 tuvieron 2.676 veces mayor riesgo de fracaso para dejar de fumar, este cálculo se realizó mediante el Odds Ratio, y pensé en hacerlo, porque el 100% de los pacientes que no tuvieron éxito, para dejar de fumar, tenían un índice tabáquico alto, (superior a 20).

CONCLUSIONES

Se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Se logró una tasa de éxito de 75% a los 3 meses y de 100% a los 6, 9 y 12 meses.
2. Los pacientes con un índice tabáquico superior a 21.3 tuvieron 2.7 veces más riesgo de fracaso a los 3 meses y requirieron terapia con vareniclina por 24 meses.
3. Los pacientes lograron dejar de fumar a pesar de convivir a diario y vivir con fumadores.
4. Sólo una tercera parte de los pacientes realizaban actividad física regular.
5. Todos los pacientes tuvieron algún síntoma o patología psiquiátrica.
6. Los efectos adversos de la vareniclina son similares a los reportados previamente y no causaron abandono del tratamiento.
7. Sería de utilidad evaluar la eficacia de vareniclina a más largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. US-National Library of Medicine. Medical Subject Headings. Consultado el 25 de julio de 2015, en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
2. Kuroda S, Ito H, Sakamaki K, Tabei T, Kawahara T, Terao H, Fujikawa A, Makiyama K, Yao M, Matsuzaki: Development and Internal Validation of a Classification System for Predicting Success Rates after Endoscopic Combined Intrarenal Surgery in the Modified Valdivia Position for Large Renal Stones. *J Urology* 2015 (en prensa).
3. Organización Mundial de la Salud. MPOWER: un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia del tabaquismo. Ginebra: OMS, 2008. Consultado el 25 de julio de 2015, en: <http://www.who.int/tobacco/mpower/package/es/index.html>.
4. Kuri-Morales PA, González-Roldán JF, Jesús-Hoy MJ, Cortés-Ramírez M. Epidemiología del tabaquismo en México. *Salud Pública Mex* 2006; 48 (Supl. I): 91-98.
5. Reynales LM, Rodríguez RA, Jiménez JA, Juárez SA, Castro A, Hernández M. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* 2006;48(Supl. I): 48-64.
6. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Tabaco. Reynales-Shigematsu LM, Guerrero-López CM, Lazcano-Ponce E, Villatoro-Velázquez JA, Medina-Mora ME, Fleiz-Bautista C, TéllezRojo MM, Mendoza-Alvarado LR, Romero-Martínez M, Gutiérrez-Reyes JP, Castro-Tinoco M, Hernández- Ávila M, Tena-Tamayo C, Alvear-Sevilla C y Guisa-Cruz V. México DF, México: INPRFM, 2012. Disponible en: www.inprf.gob.mx, www.conadic.gob.mx, www.cenadic.salud.gob.mx, www.insp.mx
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Consultado el 25 de julio de 2015, en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/ConsumoTabaco.pdf>.
8. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346:506.
9. Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Intern Med* 2006; 144:381.
10. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005; 112:489.

11. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:99.
12. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009; 24:457.
13. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004; 164:2206.
14. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342:681.
15. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:2654.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155.
17. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:843.
18. Otero M, Ayesta FJ. El tabaquismo como trastorno adictivo. *Trastornos Adictivos* 2004;6(2):78-88.
19. Gutiérrez Maydala A. Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. *Rev Cubana Med.* 2003;42(5).
20. Bedialauneta A, De La Rosa L, Ayesta FJ. Control del tabaquismo. Perspectivas futuras. *Trastornos Adictivos.* 2004;6(2):125-34.
21. Benowitz NL, Henningfield JE. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive. *Tob Control* 2013;22:i14–i17.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults--United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1513.
23. U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:551.
24. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD000165.

25. Boyle RG, Solberg LI, Fiore MC. Electronic medical records to increase the clinical treatment of tobacco dependence: a systematic review. *Am J Prev Med* 2010; 39:S77.
26. West R. Assessment of dependence and motivation to stop smoking. *BMJ* 2004; 328:338.
27. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119.
28. Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234:1.
29. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD008286.
30. Suls JM, Luger TM, Curry SJ, et al. Efficacy of smoking-cessation interventions for young adults: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2012; 42:655.
31. Hughes JR, Solomon LJ, Naud S, et al. Natural history of attempts to stop smoking. *Nicotine Tob Res* 2014; 16:1190.
32. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008; 359:2018.
33. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48:3474.
34. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:281.
35. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD009329.
36. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121:221.

37. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto 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.
38. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007; 29:1027.
39. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:687.
40. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64.
41. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h1109.
42. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e2856.
43. Peralta LM, Carbajal-Pruneda P. Adherencia al tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2008;17(3):84-88.
44. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
45. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P: *Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica*. Edit. Cumplimiento, Madrid, 1989, Pags 250-90.
46. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, Treadow J, Yu CR, Dutro MP, Park PW. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(7):687-94.
47. Jiang B, He Y, Zuo F, Wu L, Liu Q, Zhang L, Zhou C, Cheng K, Chan S, Lam T. Effectiveness of Varenicline with counseling programs on smoking cessation in a targeted clinical setting in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue za Zhi* 2014;35(12):1349-53.

48. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining vareniclina and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med* 2014;12:172.
49. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, Smith C, Abdool-Gaffar MS, Emanuel S, Esterhuizen TM, Iruken EM. Efficacy of vareniclina combined with nicotine replacement therapy vs vareniclina alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(2):155-61.
50. Hsueh KC, Hsueh SC, Chou MY, Tu MS, McEwen A, West R. Varenicline versus transdermal nicotine patch: a 3-year follow-up in a smoking cessation clinic in Taiwan. *Psychopharmacology* 2014;231(14):2819-23.
51. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12): CD006103.
52. Guerrero-López CM, Muños-Hernández JA, Sáenz de Miera-Juárez B, Reynales-Shigematsu LM. Consumo de tabaco, mortalidad y política fiscal en México. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S276-S281.
53. Doherty WJ, Whitehead DA. The social dynamics of cigarette smoking: a family systems perspective. *Fam Process*. 1986; 25(3):453-9.
54. Loprinzi PD, Wolfe CD, Walker JF. Exercise facilitates smoking cessation indirectly via improvements in smoking-specific self-efficacy: Prospective cohort study among a national sample of young smokers. *Prev Med*. 2015; 81:63-66.
55. Audrain-McGovern J, Strasser AA, Ashare R, Wileyto EP. Reinforcing Value of Smoking Relative to Physical Activity and the Effects of Physical Activity on Smoking Abstinence Symptoms Among Young Adults. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015.
56. Doolan DM, Froelicher ES. Efficacy of smoking cessation intervention among special populations: review of the literature from 2000 to 2005. *Nurs Res*. 2006; 55(4 Suppl):S29-37.
57. CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento del consumo de tabaco y humo ajeno, en el primer nivel de atención, México: Secretaría de Salud; 2009. pp. 43-47.
58. Tønnesen P. Which drug to be used in smoking cessation? *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118(6):373-6.

59. Hind D, Tappenden P, Peters J, Kenjegalieva K. Varenicline in the management of smoking cessation: a single technology appraisal. *Health Technol Assess.* 2009; 13 (Suppl 2):9-13.

60.<http://www.psicologiacientifica.com/niveles-de-ansiedad-consumo-tabaco-jovenes-universitarios/>

61.http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000500009

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario para dependencia a nicotina de Fargestrom. ⁵⁷

Pregunta	Respuesta	Puntuacion
¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma su primer cigarrillo?	Menos de 5 minutos	3
	6-30 minutos	2
	31-60 minutos	1
	Más de 60 minutos	0
¿Encuentra dificultad para no fumar en los sitios donde está prohibido (cine...)?	Sí	1
	No	0
¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?	El primero	1
	Otros	0
¿Cuántos cigarrillos fuma cada día?	Más de 30	3
	21-30	2
	11-20	1
	Menos de 11	0
¿Fuma más durante las primeras horas tras 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

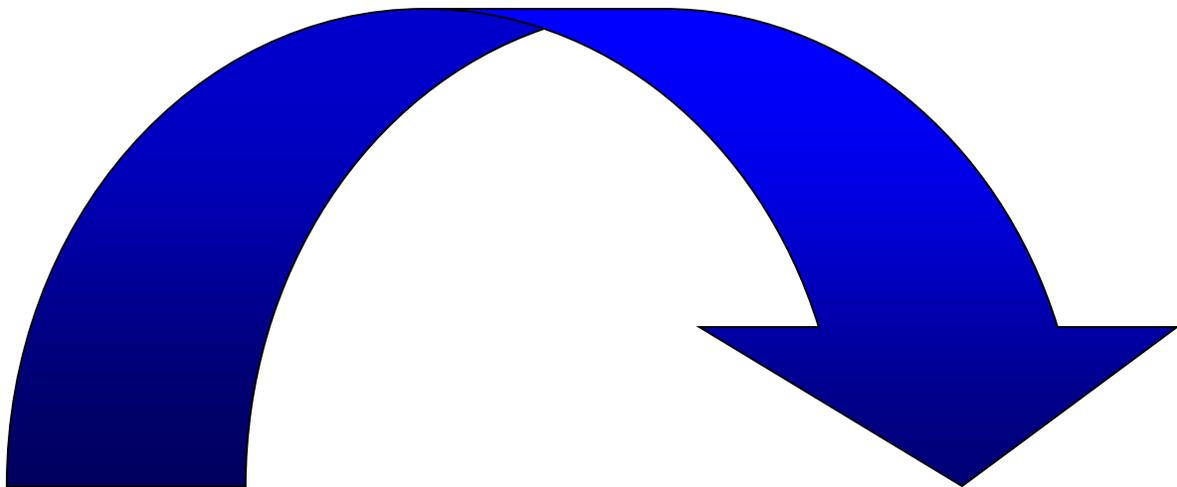
Conversión: Una pipa = tres cigarros. Un puro = cuatro a cinco cigarros. Un puro pequeño = tres cigarros.

Resultado de la prueba: De 0 a 3 puntos: Dependencia baja. De 4 a 7 puntos: Dependencia moderada. 8 puntos o más puntos: Dependencia alta.

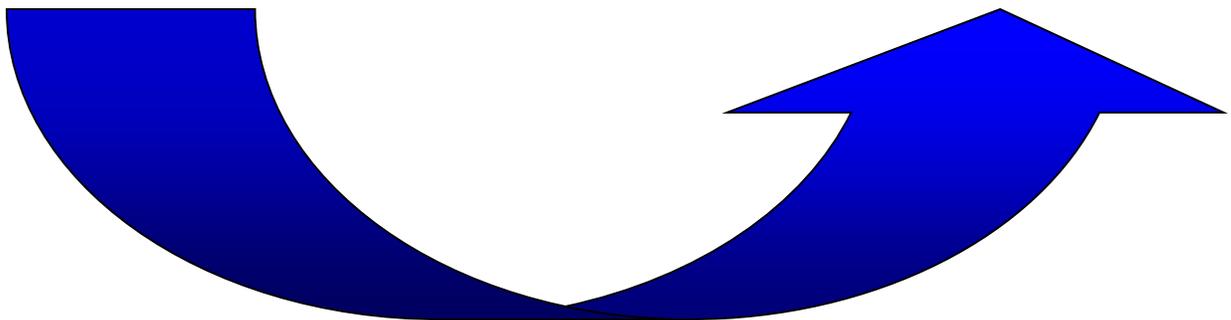
Anexo 2. Programa estandarizado de tratamiento anti-tabaquismo ISSSTE

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

SUBDIRECCIÓN DE PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN A LA SALUD



GUÍA TÉCNICA PARA LA
ESTANDARIZACIÓN DE LAS
CLÍNICAS ANTI-TABÁQUICAS



Clínica Anti-tabáquica

Fecha: ___/___/___/

Día Mes Año

NOMBRE: _____

EDAD: _____ sexo _____

No.

EXP. _____ GRUPO _____

CONTRATO TERAPÉUTICO

PACIENTE

Acepta asistir puntualmente a todas las sesiones de tratamiento. Dichas sesiones tendrán una duración de 90 minutos.

acepto llenar adecuadamente los instrumentos del Programa (auto-registros, cuestionarios, etc), apegándome a las instrucciones lo mejor que me sea posible.

acepto cumplir con las indicaciones dadas por los especialistas.

acepto participar haciendo comentarios sobre mis sentimientos, pensamientos y reacciones, en relación a mi abstinencia, durante las sesiones de tratamiento.

me comprometo conmigo mismo, con el grupo y con la psicóloga a dejar de fumar a partir de la tercera sesión.

acepto hacer mi mejor esfuerzo para lograr el éxito de dejar de fumar.

acepto colaborar con los seguimientos telefónicos, y asistir a las seis primeras sesiones del Club de Exfumadores.

acepto asistir como mínimo a seis sesiones mensuales de seguimiento en el Club de Exfumadores una vez concluidas las diez sesiones de mi tratamiento. Dichas sesiones se llenarán a cabo el tercer miércoles de cada mes a las _____ hrs.

Anote antes de encender un cigarrillo, la hora, el lugar, la actividad, el motivo o motivos y el sentimiento que presenta justo en el momento que siente deseos de fumar.

Cantidad	Hora	Lugar	Actividad	Motivo	Emoción
1er. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
2º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
3er. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
4º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
5º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
6º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
7º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
8º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
9º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
10º. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	

11°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
12°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
13°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
14°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
15°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
16°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
17°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
18°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
19°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
20°. Cigarro				1 2 3 4 5 6 7 8 9	
Último cigarro del día				1 2 3 4 5 6 7 8 9	

Más de 20 cigarros al día SI () NO () ¿Cuántos más? _____

Total de cigarros fumados al día _____

A continuación se describen algunos de los motivos por los cuales usted puede llegar a fumar:

En compañía (fiestas, reuniones, etc.)

Para concentrarme mejor y evitar la fatiga cuando realizo una actividad

Porque siento agradables los movimientos del fumar y ver el humo como se esparce.

Con el café, después de los alimentos o en periodos de descanso.

Cuando me siento tenso (a) o preocupado (a)

Al no fumar por más de 30 minutos, me siento mal y las molestias se quitan al fumar.

Fumo por placer.

No me percato cuando enciendo el cigarro.

Otros (especificar).