

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**DESHABITUACIÓN TABÁQUICA Y BUPROPION:
FACTORES PREDICTIVOS DEL ÉXITO DEL
TRATAMIENTO**

Dr. Italo Sampablo Lauro

Tesis Doctoral

2003

El Dr. **JOSEP MORERA PRAT**, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y el Dr. **EDUARD MONSÓ MOLAS**, doctor en Medicina y Especialista en Neumología, hacemos constar que la tesis doctoral titulada:

“Deshabitación tabáquica y Bupropion: factores predictivos del éxito del tratamiento”

que presenta el licenciado **ITALO SAMPABLO LAURO**, ha sido realizada bajo nuestra dirección. Consideramos que está finalizada y autorizamos su presentación con el objetivo que pueda ser juzgada por el tribunal que corresponda.

Para que así conste firmamos la presente certificación

en Barcelona, 23 abril 2003.

Dr. J. Morera

Dr. E. Monso

*Al nonno Italo,
che non ho mai conosciuto.*

INDICE

AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	2
1 INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 RESEÑA HISTÓRICA.....	4
1.2 ASPECTOS SOCIO-ECONÓMICOS DEL TABAQUISMO.....	8
1.2.1 Fases de la epidemia tabáquica.....	8
1.2.2 La situación en España. Epidemiología.....	10
1.2.3 Radiografía del mercado de cigarrillos en España.....	12
1.2.4 Régimen fiscal y tabaco.....	16
1.3 CAPACIDAD ADICTIVA DE LA NICOTINA.....	17
1.3.1 Farmacocinética de la nicotina.....	17
1.3.2 Receptores nicotínicos cerebrales. Importancia en la dependencia nicotínica.....	18
1.3.3 Mecanismos de la adicción.....	21
1.3.4 Teoría de la automedicación.....	23
1.4 DESHABITUACIÓN TABÁQUICA.....	24
1.4.1 Introducción.....	24
1.4.2 Recomendaciones generales en la deshabituación tabáquica.....	25
1.4.3 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.....	28
1.4.3.1 “Cold Turkey”.....	28
1.4.3.2 Consejo médico.....	28
1.4.3.3 Acupuntura.....	29
1.4.3.4 Programas de terapia conductual.....	31

1.4.3.5	Procedimientos psicológicos específicos.....	33
1.4.3.6	Hipnoterapia.....	35
1.4.4	TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	37
1.4.4.1	Acetato de Plata.....	37
1.4.4.2	Clonidina.....	37
1.4.4.3	Lobelina	38
1.4.4.4	Mecamilamina.....	39
1.4.4.5	Buspirona	40
1.4.4.6	Fármacos antidepresivos	41
1.6.4.4.1	Nortriptilina	41
1.6.4.4.2	Fluoxetina	42
1.6.4.4.3	Doxepina.....	42
1.6.4.4.4	Sertralina.....	43
1.6.4.4.5	Bupropion	44
1.4.4.7	Tratamiento Sustitutivo con Nicotina (TSN).....	48
1.7.4.4.1	Chicles de nicotina	50
1.7.4.4.2	Parche transdérmico de nicotina	52
1.7.4.4.3	Nebulizador nasal.....	53
1.7.4.4.4	Inhalador bucal de nicotina	54
2	HIPÓTESIS	55
3	OBJETIVO	58
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
4.1	SUJETOS ESTUDIADOS.....	61
4.2	TRATAMIENTO	62

4.3	VARIABLES DE ESTUDIO.....	62
4.4	VISITA BASAL Y SEGUIMIENTO	64
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
5	RESULTADOS.....	69
5.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	70
5.2	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	76
6	DISCUSIÓN.....	86
6.1	MODELOS PREDICTIVOS EN BASE A LA TIPOLOGÍA DEL FUMADOR.....	90
6.2	MODELOS PREDICTIVOS Y TRATAMIENTO CON TSN.....	92
6.3	MODELOS PREDICTIVOS Y TRATAMIENTO CON BUPROPION.....	95
6.4	LAS VARIABLES DEL MODELO PREDICTIVO	96
6.5	CONCLUSIONES	103
7	FIGURAS.....	105
8	BIBLIOGRAFÍA.....	115

AGRADECIMIENTOS

- . Al Dr. Morera, director de la tesis, por sus comentarios siempre críticos y constructivos y, sobre todo, por contar con su amistad.
- . Al Dr. Monsó, co-director, sus consejos me permitieron clarificar muchos conceptos de esta tesis, especialmente a lo que estadística se refiere.
- . Al Dr. Leopoldo Sanchez Agudo, por su amistad y porque sin saberlo, me despertó el interés por el mundo del tabaquismo.
- . Al Dr. Lores y al Dr. Coll, por haber compartido juntos tantas horas de trabajo e ilusiones.
- . Al Dr. Mauro Carone, que siempre me ha animado a concluir este proyecto, sobre todo en mis momentos de desfallecimiento.
- . Al Dr. Joan Escarrabill y al Dr. Ramón Estopá, por sus consejos en aquellos ya lejanos años de la Residencia.
- . A todo el equipo de Respiclinics, por su apoyo y estímulo continuo.
- . A la Dolors Casanovas, por tantas horas robadas.
- . Al Sr. Lucio Gomez por su colaboración y ayuda en la confección de la tesis.
- . A todas aquellas personas que han conseguido dejar de fumar, porque ya no necesitarán de nuestra ayuda.

ABREVIATURAS

ng	nanogramo
mg	miligramo
kg	kilogramo
ml	mililitro
ppm	partes por millón
CO	Monóxido de Carbono
TSN	Terapia Sustitutiva de Nicotina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FVC	Capacidad Vital Forzada
FEV1	Volumen máximo espirado en el primer segundo
FEF 25-75%	Flujo Espiratorio entre el 25 y el 75% de la FVC
HADS	Escala de Ansiedad y Depresión
IC	Intervalo de confianza
DE	Desviación Standart
ROC	Curva Receiver Operating Characteristics

1 INTRODUCCIÓN

1.1 RESEÑA HISTÓRICA

Las primeras noticias sobre el tabaco tienen una fecha muy concreta: Noviembre de 1492, cuando los marineros que acompañaban a Colón en su primer viaje a América, después de explorar la isla de Cuba, son testigos de una curiosa costumbre de los indígenas: *“hallaron por el camino mucha gente que atravesaban sus pueblos, hombres y mujeres, con un tizón en la mano, hierbas para tomar sus sahumerios que acostumbraban”* (1).

Probablemente, el primer introductor de la nueva planta en España fue Fray Román Pané, quien en 1518 envía un informe al Emperador Carlos I detallando las virtudes medicinales del tabaco, junto a las primeras semillas de la planta, que este mandó cultivar. Pero el verdadero introductor de la corriente médico-científica es, sin ninguna duda, el sevillano Nicolás Monardes (2), quien describe un gran número de propiedades curativas de la planta del tabaco, describiéndola incluso como un antídoto para determinados venenos.

La introducción del tabaco en Europa fue rápida y hay que atribuirle mayoritariamente a los marineros y soldados que venían del Nuevo Mundo, siendo estos los verdaderos impulsores de su consumo entre los estratos

sociales más deprimidos. A finales del siglo XVI la aristocracia europea acepta con entusiasmo el consumo de tabaco, siendo el primer eslabón de la cadena, el embajador francés en Lisboa, Jean Nicot, el cual en 1560 envía a su soberana, la reina Catalina de Médicis, una hojas de tabaco molidas (rapé) con la pretensión de aliviar así sus migrañas. La reina se mostró encantada con un remedio tan eficaz, convirtiéndose en una activa propagadora del uso del rapé, tanto que llegó a conocerse el tabaco como la “hierba de la reina”. Progresivamente el tabaco, en forma de rapé o fumado en pipa se iría introduciendo en el resto de las cortes y ambiente de nobleza europeos: el cardenal Próspero di Santa Croce, nuncio pontificio de Lisboa, lo introdujo en Italia y Walter Raleigh, inveterado fumador de pipa desde su expedición a Virginia en 1585, popularizó este hábito en la corte inglesa.

A finales del siglo XVI el tabaco se conoce ya en sitios tan dispares como Persia, India, Java, China, Japón y África y las propiedades curativas que se le atribuyen, permiten que sea considerado como el gran remedio casero, vendido en las boticas de la época con el nombre de “vulneraria de las Indias”. En el siglo XVII su cultivo es ya universal (Asia, África, Nuevo Mundo y Europa) superando incluso al de otras plantas traídas de América, mucho más útiles para el hombre como la patata o el tomate. Es a partir de este momento que, ante el floreciente comercio del tabaco, los gobiernos ven

una forma de aumentar los fondos del erario publico a través de los impuestos: como tasas múltiples o como monopolio estatal. En España, el 28 de diciembre de 1636 se aprueba una real cédula por la cual se arrienda el Estanco del Tabaco a don Antonio Soria, siendo este el primer antecedente de la instauración del monopolio en el estado español. Las rentas de dicho monopolio fueron utilizadas para financiar diferentes obras sociales, como la construcción de la Biblioteca Nacional o la publicación del primer Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española en 1723.

La introducción del cigarrillo aparece en el siglo XIX: parece ser que durante la guerra entre Turquía y Egipto de 1832 una granada turca destruyó todas las pipas de los soldados egipcios, los cuales deciden entonces rellenar los cartuchos de sus fusiles con picadura de tabaco, inventando así el primer cigarrillo. Los soldados ingleses durante la guerra de Crimea en 1856 imitaron dicho procedimiento y lo importaron al resto de Europa.

Pero la gran explosión del mercado del tabaco tiene lugar a partir de 1870, cuando el proceso de manufactura y envase se mecaniza, permitiendo aumentar la producción de manera exponencial. En las primeras décadas del siglo XX, el consumo mundial crece año tras año, impulsado por las gigantescas campañas de propaganda que aparecen en los medios de comunicación. Finalmente durante las dos guerras mundiales, el consumo de

cigarrillos se universaliza, transformándose en un producto de consumo común, como lo conocemos hoy en día. De manera sutil fumar se convierte en una forma de relacionarse, asociada además a determinadas formas de comportamiento: la pipa se hace sinónimo de inteligencia y esnobismo, el puro es propio del “bon vivant”, triunfador y satisfecho de sí mismo, el cigarrillo se asocia con personajes sin problemas en la vida, rodeados de éxito y lujos, con una gran habilidad para relacionarse con el sexo contrario.

Pero a pesar de todos los mensajes y de todas las modas, es en la segunda década del siglo XX que se inicia a relacionar el consumo de tabaco con la aparición de determinadas patologías. En este sentido, el primer estudio epidemiológico, que relaciona tabaco y cáncer de pulmón es el de Doll y Hill (3) en 1964. A partir de este momento aparecen una gran cantidad de trabajos clínicos y epidemiológicos que pondrán los fundamentos del conocimiento actual sobre el aumento de riesgo al que se encuentra sometido el fumador y que darán lugar a que los diferentes gobiernos y sociedades tomen conciencia de los grandes riesgos que entraña el consumo de tabaco.

1.2 ASPECTOS SOCIO-ECONÓMICOS DEL TABAQUISMO

1.2.1 FASES DE LA EPIDEMIA TABÁQUICA

Cuando se habla de tabaquismo desde una perspectiva esencialmente epidemiológica, se han identificado cuatro fases evolutivas (4) para explicar la evolución de la epidemia tabáquica:

. La Fase I, la inicial, se registra una prevalencia del tabaquismo inferior al 15% en los hombres y muy inferior en las mujeres. El consumo anual por adulto es inferior a los 500 cigarrillos. Los datos de mortalidad no permiten apreciar las muertes atribuibles al tabaco. Esta fase puede durar una o dos décadas.

. La Fase II, la prevalencia en los varones puede alcanzar cifras del 50-80%, no habiendo apenas ex –fumadores. No se aprecia un gradiente social, por lo que el hábito tabáquico se extiende entre todos los estratos sociales. La prevalencia en la mujer es inferior a la de los hombres, pero presenta un estado creciente, aunque con un retraso de unas dos décadas en relación a la de los varones. El consumo anual por adulto alcanza los 1000-3000 cigarrillos. Un 10% de las muertes de los varones se relacionan con el consumo de tabaco. Apenas se registran los primeros y tímidos intentos de prevención. Esta fase puede durar dos o tres décadas.

. La Fase III, se inicia un descenso en la prevalencia entre los varones hasta un 40% y los ex –fumadores son un segmento importante y creciente de la población masculina. Se aprecia un claro gradiente social en los varones, que más tarde se extenderá a las mujeres. Entre las mujeres se aprecia una larga estabilización del hábito, pero sin alcanzar los niveles que obtuvieron los varones. Esta larga meseta termina al emerger un proceso de declive inicial. El consumo anual por adulto es sin embargo mayor en esta fase, de 2000 a 4000 cigarrillos por persona y año. La mortalidad asociada al tabaco llega a ser un 25-30% del total en los varones y de un 5% en las mujeres. Durante esta fase se desarrollan programas de control cada vez más integrados y coordinados. Su duración puede estimarse en tres décadas.

. La Fase IV, la prevalencia por sexos tiende a igualarse: en los varones baja hasta un 35% mientras que en las mujeres llega a un 30%. La mortalidad atribuible al tabaquismo alcanza las mayores cifras y sigue subiendo, llegando al 30-35% en hombres y al 20-25% en mujeres. Se aprecia un fuerte gradiente por clases en el consumo de tabaco, al haberlo abandonado masivamente los segmentos de mayor nivel económico y de instrucción.

1.2.2 LA SITUACIÓN EN ESPAÑA. EPIDEMIOLOGÍA.

Es posible que en España estemos ahora entre las fases III y IV. Sin embargo la implantación del tabaquismo en España ha tenido algunas particularidades: por un lado condicionantes de tipo económico llevaron a un enlentecimiento de la fase II. Durante muchos años este país tuvo una prevalencia de tabaquismo muy alta pero con un consumo medio relativamente bajo, debido a que una gran parte de los fumadores no podían fumar tanto como hubiesen querido debido a su pobre poder adquisitivo. No es hasta finales de los años sesenta que este condicionante deja de operar y que el consumo de tabaco comienza a aumentar. Por otro lado, la existencia de un Monopolio sobre el tabaco ha hecho menos visible el ánimo de lucro de la industria tabaquera. La privatización de Tabacalera es muy reciente, hasta entonces consideraciones ajenas a la salud han pesado de manera directa en la política del gobierno hacia el tabaco. Este hecho tuvo una especial importancia durante los años de la dictadura, pues el descubrimiento de los efectos del tabaco sobre la salud no tuvo ningún efecto práctico en España, al contrario de lo que sucedió en los países democráticos de su entorno, donde los poderes públicos se vieron impelidos a regularlo.

Así las ventas de cigarrillos crecieron de manera espectacular durante las décadas 1960 y 1970, estabilizándose a partir de 1983, con la sustitución progresiva del tabaco negro por el rubio, en particular en jóvenes y mujeres.

Hoy parece existir una tendencia a la reducción del consumo, que se produce de manera importante en el sexo masculino, ya que de un 70% de varones fumadores en el año 1972 se ha pasado a un 51% en el año 1989 (5). Sin embargo se está también constatando una incorporación cada vez más importante de la mujer al hábito tabáquico y de los jóvenes de ambos sexos. Según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, la población española fumadora mayor de 16 años era del 35,9% en el año 1989, el 51,5% de los hombres y el 21,4% en el caso de las mujeres (5). En el año 1993 las cifras eran similares (6): el 32% de la población era fumadora habitual, el 4% fumadora ocasional y un 13% eran ex –fumadores. El 50% de la población adulta manifestaba que nunca había fumado. Según los mismos datos el porcentaje de hombres fumadores es mayor que el de mujeres, pero más del 80% de los que se declaran ex–fumadores son varones, con más de 45 años de edad. Estos datos son sensiblemente distintos a los obtenidos por el estudio IBERCOP (7), se trata de un estudio epidemiológico a nivel nacional, cuyo objetivo era el de conocer el hábito tabáquico de los españoles y su grado de dependencia a la nicotina. Sobre un total de 1.059 encuestados, un 26% se

declaraban fumadores y un 24% eran ex-fumadores. Las mujeres fumadoras eran más jóvenes (media de edad 47 años, frente a los 51 años de los varones), se iniciaron más tarde en el hábito (a los 22 años, los varones a los 17 años) y fuman de media menos cigarrillos al día que los hombres (15 frente a 21).

1.2.3 RADIOGRAFÍA DEL MERCADO DE CIGARRILLOS EN ESPAÑA

En España siguen creciendo las ventas de cigarrillos cada año, pero este hecho no significa que los españoles fumen más. Los agentes que han determinado que la cifra de venta haya aumentado un 4,86% durante el año 2001 han sido el aumento del turismo y el descenso del contrabando.

Según los últimos datos de ventas, aportados directamente por las empresas vendedoras de tabaco (8), la mayor parte de las provincias españolas bordean la media de 2.328 cigarrillos vendidos per cápita/año, salvo las que reciben un mayor número de turistas: Baleares, 4.581 cigarrillos per cápita; Gerona 4.067; Alicante 3.334 y Tarragona 2.796 cigarrillos per cápita. Por el contrario, las que tienen un índice de cigarrillos per cápita más bajo, son las provincias tradicionalmente más afectadas por el contrabando, como La Coruña, Pontevedra o Cádiz (Figura 1). Cabe destacar que, la labor de los Servicios de Vigilancia Aduanera ha provocado un descenso en el

contrabando de tabaco, estimado actualmente en un 3%, siendo justamente en estas provincias donde se han producido los mayores incrementos en las ventas per cápita, en relación con el año pasado. Destaca Málaga, como compendio de ambos efectos (más turismo y menos contrabando) con un 17,07% más per cápita respecto al año 2000.

En el total del número de ventas, de los 4.497 millones de cajetillas vendidas en España en el 2001, Andalucía es la comunidad autónoma que tiene un mercado más amplio de cigarrillos, con un 18,11% de todas las cajetillas vendidas (Tabla 1). Es un dato, que hoy con la cesión del 40% del Impuesto sobre las Labores del Tabaco a las comunidades autónomas adquiere gran importancia. De los 4.772 millones de euros recaudados por este concepto, sin contar el IVA, 1.908 millones de euros van a ir a parar a las arcas autonómicas por volumen de ventas en su territorio. Por este baremo, a Andalucía le corresponden 343 millones de euros, a Cataluña 321 millones y a Madrid 258 millones, exceptuando el País Vasco y Navarra que reciben el cien por cien de lo recaudado en su territorio.

Ventas totales de cigarrillos. CCAA. Año 2001 (Miles de cajetillas)								
CCAA	2001	2000	Dr. Pat	% TOTAL	CCAA	RUBIOS 2001	CCAA	NEGROS 2001
Andalucía	814.558	758.690	7,36%	18,11%	Andalucía	665.118	Cataluña	157.521
Cataluña	757.746	725.077	4,51%	16,85%	Cataluña	609.203	Andalucía	146.469
Ciudad De Madrid	609.108	602.808	1,05%	13,54%	Ciudad De Madrid	501.995	Ciudad De Madrid	107.708
Ciudad Valenciana	569.122	540.994	5,29%	12,65%	Ciudad Valenciana	485.396	Ciudad Valenciana	103.703
Castilla y León	248.131	247.161	0,39%	5,52%	Castilla y León	173.940	Galicia	75.472
Galicia	239.209	216.257	10,61%	5,32%	Baleares	170.201	Castilla y León	74.134
País Vasco	211.047	192.007	9,92%	4,69%	Galicia	163.714	País Vasco	68.598
Baleares	193.696	163.790	18,27%	4,31%	Castilla-La Mancha	145.154	Castilla-La Mancha	42.296
Castilla-La Mancha	187.477	187.191	0,15%	4,17%	País Vasco	142.472	Aragón	38.473
Región de Murcia	140.829	135.295	3,94%	3,13%	Región de Murcia	118.108	Asturias	35.988
Aragón	135.985	140.142	-2,97%	3,02%	Aragón	97.499	Extremadura	35.264
Extremadura	118.151	120.498	-1,95%	2,63%	Extremadura	82.644	Baleares	23.489
Asturias	111.437	103.410	7,76%	2,49%	Asturias	75.454	Región de Murcia	22.515
Navarra	89.840	85.914	5,98%	1,55%	Navarra	50.586	Cantabria	21.353
Cantabria	62.488	61.143	2,20%	1,39%	Cantabria	41.129	Navarra	19.248
La Rioja	28.911	28.917	-0,02%	0,64%	La Rioja	19.617	La Rioja	9.289
TOTAL	4.497.951	4.289.284	4,86%	100%	TOTAL	3.513.129	TOTAL	984.821

Tabla 1

En cuanto a labores (o tipo de tabaco), en el mercado del rubio se observa de nuevo un incremento de las ventas en las provincias costeras, debido al consumo aportado por el turismo. Además la reducción del contrabando hace que los incrementos más altos respecto al año 2000 vuelvan a producirse sobre todo en Galicia. El mercado del tabaco negro parece un reflejo mucho más real de las ventas de tabaco en España, puesto que estos dos elementos (turismo y contrabando) que tanto influyen en el tabaco rubio, casi no afectan a esta labor. Sin esta distorsión, con las cifras de ventas de tabaco negro se puede hacer una mejor lectura de los gustos de la población: en el norte de España se fuma más que en el sur y, además, tiene una mayor aceptación el tabaco negro que el rubio (Figura 2).

En cuanto a las ventas por meses, de nuevo hay que hablar del turismo para justificar que sea precisamente en el mes de agosto cuando más cajetillas de tabaco se venden y que enero y febrero sean los meses de venta más baja (Figura 3).

Cuando valoramos la participación del mercado total de cigarrillos (Figura 4 y 5), observamos Fortuna es la marca más vendida en España con un 20% del mercado y la segunda marca en orden de ventas es Ducados con un 16,73% de cuota de mercado (9). Cabe decir que ambas marcas pertenecen a la compañía Altadis, que no es más que la fusión de la española Tabacalera con la mayor empresa de distribución de tabaco en Francia (Selta). En el año 2001, dicha compañía fue la que mayor número de ventas realizó en nuestro país, con un 43.44% de cuota de mercado. La segunda en importancia fue la americana Philip Morris (Marlboro) con una cuota del 31,50%. Sin embargo, cuando se comparan las ventas del año 2001, en relación al año 2000, se aprecia una tendencia a la baja tanto de las ventas de Fortuna y Ducados, con un incremento de las ventas de la marcas de tabaco americano (Marlboro, Camel).

1.2.4 RÉGIMEN FISCAL Y TABACO

El régimen fiscal que se aplica al tabaco viene funcionando desde 1993, y rige la “Regla del 57%”, que establece que la incidencia del impuesto especial sobre el precio de venta al público no puede ser inferior al 57%. Este impuesto especial es la suma de dos partes: una proporcional (“ad valorem”) al precio del tabaco (en España es del 54%) y otra específica e independiente del precio (que en España es de 6 céntimos de euro por cada cajetilla). A cada país de la Unión Europea se le deja cierta flexibilidad para que aplique las dos fórmulas y las adapte a la realidad de su mercado, teniendo en cuenta que cuanto mayor sea el impuesto específico, mejor para las marcas de precio alto y viceversa. En este sentido la única exigencia es que el elemento específico del impuesto no sea inferior al 5% ni superior al 55% de la carga fiscal total. Existe un propuesta del Comisario de Fiscalidad de la Unión Europea, por la cual habría que añadir un mínimo de 70 euros por cada 1000 cigarrillos vendidos, sin tener que alterar necesariamente la estructura del impuesto (Figura 6). De estas cifras se desprende que la fiscalidad del tabaco aporta a las arcas del estado unos 6.000 millones de euros anuales y que en revistas especializadas, sobre el consumo del tabaco, cuando se hace la pregunta de “Quién es quien en el mundo del tabaco”, el primer nombre que aparece en la

lista de notables es el Ministro de Economía y el segundo es el Ministro de Hacienda (10).

1.3 CAPACIDAD ADICTIVA DE LA NICOTINA

El tabaco contiene más de 4000 compuestos diferentes, incluyendo sustancias volátiles como el nitrógeno, el monóxido de carbono, diferentes alcaloides como la nicotina y sustancias carcinogénicas como hidrocarburos aromáticos polinucleares, n-nitrosaminas y aminas aromáticas (11). La nicotina es el principal alcaloide del humo del tabaco, siendo asimismo la que ejerce una función principal en la mediación de los efectos farmacológicos, bioquímicos y psicológicos del tabaco, siendo el único determinante de la dependencia psico-farmacológica (12).

1.3.1 FARMACOCINÉTICA DE LA NICOTINA

La nicotina es uno de los escasos alcaloides naturales que es líquido. Su estructura incluye un anillo piridínico y otro pirrolidínico (Figura 7). Del total de la nicotina absorbida por el fumador, el 30% se encuentra en el plasma de forma libre, el 70% restante está en forma ionizada y farmacologicamente activa. El pico plasmático máximo tras fumar un cigarrillo se alcanza antes de los diez minutos y tiene una vida de 30 minutos, pudiendo acumularse en el

organismo hasta 6-8 horas. El descenso de la concentración plasmática ocurre en dos fases: una rápida de 5-10 minutos (fase α), secundaria a la distribución por los diversos tejidos orgánicos y otra más lenta (fase β) de unos 60 minutos, debida a la metabolización hepática del alcaloide (13). El mecanismo de acción de la nicotina se debe a la estimulación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático al unirse de forma estero-selectiva con los receptores nicotínicos, considerándose sus efectos dosis-dependiente y bifásicos: pequeñas dosis producen excitación y grandes dosis producen inhibición después de una breve excitación.

La nicotina atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica, se localiza en hipocampo, hipotálamo, tálamo, cortex cerebral y especialmente ligada al sistema dopaminérgico mesolímbico y negroestriado. Su acción de estimulación presináptica, provoca un aumento de la liberación de acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y vasopresina, que a su vez modularán diferentes vías neurohormonales del sistema nervioso central (14).

1.3.2 RECEPTORES NICOTÍNICOS CEREBRALES. IMPORTANCIA EN LA DEPENDENCIA NICOTÍNICA.

Los receptores nicotínicos se encuentran constituidos por una estructura pentamérica compuesta por 5 subunidades protéicas, que en la membrana

célular se combinan para formar un canal que en determinadas circunstancias permite el paso de cationes a través de él (Figura 8). Por lo tanto el receptor nicotínico es un canal de cationes receptor-dependiente compuesto por 5 subunidades, de las cuales 3 son de tipo α y 2 de tipo β . Existe una gran diversidad de receptores nicotínicos, ya que en los tejidos cerebrales se han identificado varios tipos de subunidades α (de α_2 a α_9) y de subunidades β (de β_2 a β_4). El receptor neuronal predominante es el $\alpha_4 - \beta_2$ que representa más del 90% de fijación de alta afinidad. Los diferentes receptores nicotínicos se encuentran en diferentes áreas cerebrales y presentan diferentes conductancias para el sodio y el calcio, así como diferente sensibilidad a los distintos agonistas nicotínicos, la cual cosa podría explicar los múltiples efectos de la nicotina en los humanos y en el futuro podrían ser objetivo de terapias específicas con agonistas o antagonistas (15). Sin embargo estos receptores se encuentran de manera predominante en las neuronas colinérgicas, de forma que su activación produce un incremento en la liberación de acetilcolina (16). Este efecto se ha relacionado estrechamente con la facilitación de distintas funciones cognitivas que ejerce la nicotina tras su administración aguda.

Al fijarse a sus receptores, la nicotina produce en éstos cambios alostéricos que dan lugar a diferentes estados funcionales, entre los que se incluyen el

estado de reposo, un estado activado (canal abierto) y dos estados desensibilizados (canal cerrado). La característica fundamental de estos receptores es su rápida desensibilización tras su estimulación. Este hecho conlleva que el receptor sea inactivo ante una nueva estimulación durante un periodo determinado de tiempo, siendo el responsable del proceso de tolerancia a la nicotina, al necesitar dosis mayores de agonista para producir los mismos efectos. El proceso de desensibilización también se ha relacionado con el síndrome de abstinencia a la nicotina, ya que la administración repetida de nicotina produce una inactivación constante del receptor, determinando así mediante mecanismos neuroadaptativos, que exista un incremento de los receptores nicotínicos cerebrales, denominándose esta situación como supersensibilidad inducida por agonistas (17). Durante la abstinencia de nicotina el receptor se resensibiliza y, debido a que existe un mayor número de receptores, los efectos de la acetilcolina se encuentran aumentados, apareciendo así los signos y síntomas del síndrome de abstinencia como pueden ser las dificultades para concentrarse y la irritabilidad, tan característicos del fumador que se encuentra en fase de deshabitación.

1.3.3 MECANISMOS DE LA ADICCIÓN

El mecanismo de adicción a la nicotina es complejo y actualmente no está del todo aclarado, siendo motivo de múltiples trabajos experimentales.

Parece claro que los efectos de la nicotina en el sistema nervioso central serían los responsables de la conducta del fumador: la dependencia al tabaco se mantiene por la combinación de los efectos positivos de la nicotina en las funciones cognitivas y por la sensación de malestar que aparece al retirarla. Los pacientes fumadores tienen diferentes explicaciones del porque fuman, sin embargo la razón con más frecuencia esgrimida es que el tabaco les produce una sensación de estimulación mental y de relajación, que se acentúa en las situaciones de stress.

La nicotina se encuentra entre las sustancias más adictivas conocidas. Se piensa que la adictividad de una sustancia, derive de su capacidad para activar los denominados sistemas de recompensa cerebrales. El principal circuito parece ser la vía dopaminérgica, que partiendo del área tegmental llega al núcleo accumbens, a través del haz prosencefálico medial, y desde allí a la corteza prefrontal (Figura 9). Todas las sustancias susceptibles de producir dependencia liberan, directa o indirectamente, dopamina en el núcleo accumbens, en la corteza prefrontal o en ambos.

En el caso específico de la nicotina, ha sido demostrado que puede actuar como un reforzador positivo directo, facilitando la liberación de dopamina en áreas estriadas y límbicas, al activar los receptores nicotínicos de las neuronas dopaminérgicas mesoestriadas (18), fenómeno que se relaciona con su capacidad para producir una estimulación conductual y sentimientos de placer.

Además, la nicotina posee propiedades de reforzador secundario a través de sus efectos facilitadores sobre los sistemas de neurotransmisión colinérgico y noradrenérgico (14): sus acciones procolinérgicas se asocian con la facilitación de funciones cognitivas, como la memoria y la ejecución de tareas complejas de atención (17); la estimulación de los receptores nicotínicos localizados en neuronas noradrenérgicas mesencefálicas, incrementaría la liberación de noradrenalina en áreas límbicas y corticales, facilitando también funciones cognitivas complejas y de memoria (19).

Otro factor determinante de la adicción a la nicotina es la aparición del síndrome de abstinencia: los efectos facilitadores de la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica se encuentran sometidos a procesos de neuroadaptación después de un consumo sostenido de nicotina. Existe un fenómeno de desensibilización de los receptores nicotínicos debido a su activación repetida (20), que se traduce en una hipofunción de los sistemas

dopaminérgico y noradrenérgico durante la abstinencia del alcaloide. El estado hipofuncionante de estos sistemas se relaciona estrechamente con la aparición de diferentes signos y síntomas del síndrome de abstinencia de nicotina, como los estados de ánimo disfóricos o depresivos, la irritabilidad, la ansiedad, el insomnio, la fatiga y las dificultades de concentración (21), responsables de la conducta de mantenimiento de la adicción.

1.3.4 TEORÍA DE LA AUTOMEDICACIÓN

La capacidad adictiva de la nicotina se enmarca también dentro de una hipótesis múltiple explicativa sobre el consumo de drogas, es la llamada teoría de la automedicación (21). Esta teoría propone que la presencia de trastornos psíquicos antes del inicio de la conducta adictiva o bien, como consecuencia del consumo de la sustancia, conllevaría el inicio o el mantenimiento del consumo de la droga debido a los potenciales efectos terapéuticos de la sustancia adictiva. Diferentes datos experimentales apoyarían esta hipótesis en el caso de la nicotina:

- a) La nicotina presenta marcadas propiedades antidepresivas (22) y revierte el cuadro depresivo asociado a la abstinencia nicotínica (23).

- b) Existe una relación entre consumo de tabaco y la presencia de sintomatología depresiva en pacientes psiquiátricos.
- c) La nicotina ejerce acciones neurobioquímicas que contrarrestan los déficits neurobioquímicos subyacentes a los trastornos afectivos (24), actuando como la mayoría de agentes antidepresivos.

1.4 DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

1.4.1 INTRODUCCIÓN

La prevención de la morbilidad y de la mortalidad relacionadas con el tabaco, precisa de intervenciones dirigidas para dejar de fumar, siendo esta una de las principales misiones del médico especializado en enfermedades respiratorias. A tal efecto diferentes sociedades científicas han publicado normativas (25, 26) donde se resumen los hallazgos y las recomendaciones clínicas principales para facilitar la deshabituación tabáquica. A pesar de ello sigue existiendo una no despreciable cantidad de métodos que, sin evidencias científicas, siguen utilizándose como tratamiento alternativo para dejar de fumar.

1.4.2 RECOMENDACIONES GENERALES EN LA DESHABITUACIÓN

TABÁQUICA

En la directriz sobre el tratamiento y de dependencia del tabaco de Fiore et al (27), se esbozan los pasos necesarios para identificar de manera eficaz y eficiente a los fumadores, motivarlos en sus intentos de deshabituación, así como el asesoramiento necesario para su seguimiento.

. *1ª Recomendación:* Se considera la dependencia al tabaco como una enfermedad crónica que suele requerir de intervenciones reiteradas; no obstante existen tratamientos eficaces que pueden inducir una abstinencia duradera o incluso permanente. La adicción al tabaco comporta una vulnerabilidad a la recidiva que persiste a lo largo de tiempo y suele obligar a una intervención reiterada. De aquí la responsabilidad del médico como experto en enfermedades respiratorias, para asesorar, apoyar y recomendar la administración de la farmacoterapia idónea en el proceso de deshabituación tabáquica.

. *2ª Recomendación:* Puesto que se conocen tratamientos eficaces para la deshabituación tabáquica, debería ofrecerse al menos uno de ellos a todo paciente fumador que desee dejar de serlo; a los pacientes que no deseen

abandonar el tabaco deberían recibir un asesoramiento breve, en forma de consejo médico para incrementar su motivación en esta línea.

.3ª Recomendación: Es esencial que los médicos y los responsables de los sistemas de atención primaria institucionalicen algún método homogéneo para identificar, documentar y tratar a cada fumador que acuda a un centro médico. Para ello se recomienda la aplicación de un protocolo genérico en las consultas, que amplíe el número de constantes vitales e incluya el estado de tabaquismo, añadiendo una etiqueta sobre el consumo de tabaco en todas las historias clínicas. En aquellos centros donde se documenta con carácter universal el consumo de tabaco, se duplica la frecuencia con que los médicos aconsejan a sus pacientes para que estos dejen de fumar (28).

. 4ª Recomendación: El tratamiento breve de la dependencia al tabaco surte efecto y debe de ofrecerse, como mínimo, a todo paciente fumador. Las intervenciones clínicas de corta duración (aproximadamente 3 minutos) de manera personalizada en la consulta del médico, explicando el riesgo que comporta fumar y los beneficios que conlleva dejar el tabaco, aumenta llamativamente la probabilidad de que el paciente fumador intente de un modo serio dejar de fumar.

. *5ª Recomendación:* Existe una fuerte relación entre la intensidad del asesoramiento sobre la dependencia del tabaco (dosis) y su eficacia (respuesta). El tratamiento basado en el contacto interpersonal (asesoramiento individual, de grupo o telefónico) da siempre resultado y la eficacia aumenta siempre en relación a la intensidad del tratamiento (por ejemplo número de minutos de conversación).

. *6ª Recomendación:* se han descrito tres tipos de asesoramiento y tratamiento conductual particularmente eficaces que deben de utilizarse ante todo paciente que trate de dejar el tabaco:

- Administración de consejos prácticos (formación para resolver problemas y adquirir capacidades).
- Aporte de apoyo social como parte del tratamiento (apoyo intraterapéutico)
- Ayuda para afianzar el apoyo social fuera del tratamiento (apoyo extraterapéutico)

. *7ª recomendación:* Hoy disponemos de muchos fármacos eficaces para dejar de fumar. Salvo que exista una contraindicación, éstos deben de aconsejarse a

todo paciente que desee dejar de fumar. El tratamiento de la dependencia del tabaco, como el de cualquier otra enfermedad crónica, se basa en varias modalidades terapéuticas. La farmacoterapia es un elemento esencial de la estrategia multidisciplinar: el médico tiene el deber de aconsejar un tratamiento eficaz o una combinación de éstos.

1.4.3 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.

1.4.3.1 “Cold Turkey”

En la nomenclatura anglosajona, se denomina “Cold Turkey”, el hecho de abandonar el consumo de tabaco sin ningún tipo de ayuda (29). El índice de deshabituación es escaso, no superando nunca el 10%. Los pacientes suelen presentar un amplio abanico de síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia, dependiendo siempre del grado de adicción a la nicotina, motivo por el cual hacen que este sea un método, con un número de recaídas.

1.4.3.2 Consejo médico

El consejo médico consiste básicamente en hablar con el paciente, incluso sólo unos pocos minutos durante la consulta, explicándole los riesgos que comporta fumar y los beneficios que se obtienen al dejarlo. Su ámbito de aplicación suele ser la medicina primaria, por lo cual su radio de acción es

dirigirse a un número elevado de población, señalándose además, que en el caso de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas (30) o con otras patologías (31), la eficacia del consejo médico para dejar de fumar suele aumentar de manera considerable. En un reciente metanálisis (32), se contrastaban los resultados de 16 ensayos que contrastaban la recomendación mínima (consejo médico) en relación a la ausencia de recomendación (o atención habitual), observándose un pequeño, aunque significativo, aumento de las probabilidades de abandonar el tabaco en aquellos pacientes que habían recibido algún tipo de consejo anti-tabaco. Este aumento está cifrado sobre el 2.5%, considerando, por lo tanto, que el consejo médico tiene, por sí mismo, un efecto escaso pero significativo sobre las tasas de abandono.

1.4.3.3 Acupuntura

A la acupuntura se le atribuye algún tipo de efecto sobre la liberación de neurotransmisores del sistema nervioso central, motivo por el cual podría ser útil en la deshabituación tabáquica. Además la evidencia de que la acupuntura, como técnica analgésica, modularía la liberación de serotonina y noradrenalina (33), hizo pensar en que sería una terapia útil para tratar los síntomas producidos por la deprivación aguda de nicotina (34).

Dicha técnica consiste en estimular diferentes zonas de la piel, preferentemente a nivel de la mano y del pabellón auricular, mediante estímulos táctiles o punzantes (35), o de estímulos eléctricos (36). En un trabajo realizado en Gran Bretaña, demostraba que un 16% de los habitantes de ese país había usado la acupuntura como mínimo una vez en la vida y que un 15% de la población consideraba la acupuntura como método complementario en deshabituación tabáquica (37). Existen evidencias contradictorias sobre la eficacia de esta técnica como terapia para dejar de fumar; cuando se compara la acupuntura con placebo, White et al (38), concluyen que la acupuntura no aporta ningún beneficio en relación al grupo control, otros trabajos (39, 40) quieren demostrar un mayor índice de deshabituación en relación a grupos placebo, incluso en una revisión Lewith (41), concluye su trabajo diciendo que “la acupuntura es una buena alternativa para tratar los síntomas de privación nicotínica”. Sin embargo, estos estudios tienen graves errores metodológicos y cuando se realiza un metanálisis de dichas publicaciones (42, 43), comparando la acupuntura con otras intervenciones antitabáquicas, no se registran diferencias en los resultados en ningún punto temporal en relación al placebo. Además las diferencias entre distintas técnicas de acupuntura no demuestran que haya algún método en concreto (acupuntura auricular o no auricular) que sea mejor

que la intervención control. La conclusión de estos trabajos de revisión es que no existen evidencias claras de que la acupuntura sea una técnica efectiva en la deshabituación tabáquica.

1.4.3.4 Programas de terapia conductual

La dependencia nicotínica engloba además de la dependencia física, una dependencia psicológica o psico-comportamental, por ello existen varias técnicas psicológicas destinadas a aumentar la eficacia de los tratamientos de deshabituación tabáquica. Dichos tratamientos pueden ser divididos en dos grandes grupos: terapias individuales o terapias de grupo.

a) Terapia individual

En la terapia individual se realiza el seguimiento del paciente durante uno o dos años, estableciéndose una relación paciente-terapeuta, donde el primero explicará todos sus temores asociados al tabaco y sus miedos a las recaídas, se analiza la posible aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia, el modo de superar las situaciones de riesgo, la tolerancia y el seguimiento de un posible tratamiento farmacológico. La estructura de las sesiones y el número y intervalo entre ellas se realiza de manera individual y siempre según las necesidades del paciente. En la revisión Cochrane (44), cuyo objetivo era determinar los efectos del asesoramiento individualizado, se identificaron

once ensayos publicados. En diez de ellos se comparaba el asesoramiento individualizado con una intervención mínima, en dos de ellos se comparaban dos intensidades de asesoramiento y en uno se comparaba el asesoramiento individualizado con la terapia de grupo. Los resultados principales fueron que el asesoramiento individual era más eficaz que el control, siendo la *odds ratio* para el abandono del tabaco con éxito del 1.55 (con un intervalo de confianza del 95%), aunque no se pudo demostrar que un asesoramiento intensivo fueses más eficaz que el asesoramiento mínimo, no encontrando ninguna diferencia en el efecto entre la terapia individual y la de grupo.

b) Terapia de grupo

Se basa en los compromisos que se establecen entre los componentes de un grupo de individuos que sufren el mismo problema, ofreciendo a las personas la oportunidad de aprender técnicas conductuales para el abandono del hábito tabáquico y darse apoyo de manera recíproca. Se establecen unas sesiones donde los fumadores comentan sus experiencias y se hace especial referencia a las recaídas, impartándose consejos para prevenirlas. En todas las sesiones se realiza una monitorización de CO espirado. El número de componentes del grupo debe de oscilar entre los 5 hasta los 15. Se considera necesaria la presencia de dos terapeutas, que se distribuyen mezclados con el grupo, para

evitar que el director del grupo adopte el papel de líder. Cuando se analiza la eficacia de la terapia de grupo en base a los trabajos publicados (45), aparecen trece revisiones donde se compara un programa de grupo con un programa de autoayuda. Se observa un aumento del número de abandonos con la asistencia al programa de grupo (*odds ratio* 2.10) y dichos programas demostraron ser más eficaces que la ausencia de intervención o intervenciones con contacto mínimo (*odds ratio* 1.91). En dos de los ensayos no se pudo demostrar que la terapia de grupo fuese más eficaz que el asesoramiento individualizado con una intensidad parecida. Un dato interesante ha sido la demostración de que, la terapia de grupo, genera unos beneficios adicionales al incorporarla a otras formas de tratamiento como pueden ser las diferentes formas de administración de nicotina.

1.4.3.5 Procedimientos psicológicos específicos

Existen diferentes técnicas psicológicas, dirigidas a abandonar el hábito tabáquico, las cuales pueden ser divididas en dos grandes grupos: aversivas y de modificación de conducta. Estos procedimientos eran utilizados mayoritariamente antes de la aparición de tratamientos específicos para dejar de fumar y hoy en día prácticamente han caído en desuso.

Las técnicas aversivas (46) consisten en que el fumador sienta sensaciones de malestar en relación al acto de fumar. Se han indicado en pacientes con alto nivel de motivación, que disponen de poco tiempo para dejar de fumar y que incluso están dispuestos a someterse a un tratamiento aversivo intensivo diario.

Las técnicas de modificación de conducta, consisten en aprender a realizar conductas alternativas a fumar justo, en aquellas situaciones específicas que invitan a consumir tabaco (47). No se ha podido demostrar su eficacia a largo plazo.

a) Técnicas aversivas específicas

. *Fumar rápido*: consiste en fumar tan rápido y profundo como el paciente sea capaz, realizando una inhalación cada 4 o 5 segundos durante unos 15 minutos, descansar 5 minutos y repetir el proceso durante toda una hora. La terapia suele durar dos o tres semanas (48).

. *Técnicas de retención del humo*: consiste en retener el humo del tabaco en la cavidad oral durante treinta segundos, en el transcurso de los cuales respirará por la nariz, concentrándose en las sensaciones desagradables que siente.

. *Saciedad*: Consiste en triplicar o cuadruplicar el consumo de cigarrillos en relación a su nivel basal. Con esta técnica se supone que paciente pasaría de desear un cigarrillo a mostrar repulsión por él (49).

b) Técnicas de modificación de conducta

. *Técnica de reducción gradual de ingestión de nicotina y alquitrán (RGNIA)*: Consiste en hacer cambiar al fumador su marca habitual de cigarrillos por otra que contenga una menor cantidad de nicotina y de alquitrán. Esta técnica suele acompañarse de un autregistro del consumo de cigarrillos, permitiendo identificar aquellos cigarrillos que el fumador considera imprescindibles.

. *Creación de ambientes sin humo*: Entrenamiento en la búsqueda y realización de conductas alternativas, que deben de ser efectuadas justo en aquellos momentos en los que fumar proporciona un mayor grado de placer.

1.4.3.6 Hipnoterapia

La hipnoterapia, consiste en abandonar el hábito tabáquico mediante técnicas de hipnosis. Esta técnica actuaría sobre determinados impulsos del subconsciente debilitando así el deseo de fumar y reforzando la voluntad de dejarlo. Los primeros trabajos randomizados y publicados (50, 51, 52), demostraban que se trataba de una técnica útil con una tasa de éxito del 23%

con significación estadística ($p < 0.001$). Sin embargo se trata de trabajos donde no existe confirmación alguna de tabaquismo mediante marcadores biológicos (cotinina, CO), pues sólo se evaluaba aquello que decía el paciente (sigo fumando o he dejado de fumar) incluso por vía telefónica. Este hecho y la constatación de que durante la consulta médica, más de un 30% de nuestros pacientes mienten sobre su hábito tabáquico (53), hacen poco creíbles estos datos. Posteriormente Law et al (54), ponen en duda la hipnosis como técnica eficaz para la deshabitación tabáquica en su artículo de revisión y recientemente, en la última revisión Cochrane (55), se analizan 9 trabajos distintos, donde se compara la hipnoterapia con 14 intervenciones de deshabitación diferentes (siempre dentro del ámbito de técnicas psicológicas o de conducta). Se observó una gran heterogeneidad entre los resultados de las revisiones individuales, con resultados conflictivos sobre la eficacia de la hipnosis en comparación con la ausencia de tratamiento u otra técnica de deshabitación, llegando a la conclusión de que no existen datos que demuestren que la hipnoterapia tenga un efecto mayor en las tasas de abandono del tabaco que otras intervenciones de carácter psicológico o incluso que la ausencia de tratamiento.

1.4.4 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

1.4.4.1 Acetato de Plata

El acetato de plata es una sustancia que genera un desagradable sabor metálico al ser combinado con el humo del tabaco (56). Ha sido comercializado bajo diferentes formas de presentación (chicle, spray), y su objetivo sería el de eliminar aquel impulso que tiene el fumador de encender un cigarrillo, al asociarlo a un estímulo desagradable o aversivo (57). Su utilidad es cuestionable, pues sólo se ha demostrado un corto efecto en aquellos fumadores con poca dependencia a la nicotina y una actividad mucho menor que la de la nicotina en sus diferentes formas de administración (58).

1.4.4.2 Clonidina

La clonidina es un fármaco agonista α_2 nor-adrenergico, utilizado inicialmente como medicación hipotensora y más tarde en programas de deshabitación de opioides y alcohol, pues su acción farmacológica reside en reducir los síntomas asociados a los síndromes de abstinencia. Un estudio piloto (59), demostraba que la clonidina reducía el *craving* producido por la falta de nicotina. Posteriormente otros trabajos (60) describían que el fármaco podía disminuir también y de manera importante la ansiedad, el desasosiego, la irritabilidad y el apetito derivados de la deprivación tabáquica y un

metanálisis (61), ponía de manifiesto que la clonidina era un fármaco eficaz en el fomento del abandono del hábito tabáquico. Sin embargo este fármaco tiene importantes efectos secundarios (sedación, fatiga, hipotensión ortostática, sequedad de boca y vértigos), lo que comporta importantes limitaciones en su uso y su indicación quedaría restringida como medicación de segunda línea y en aquellos pacientes no respondedores a otras medicaciones anti-tabaco.

1.4.4.3 Lobelina

La lobelina es un fármaco agonista parcial de la nicotina, que a pesar de no existir trabajos concluyentes sobre su eficacia (62), ha sido comercializada durante décadas como tratamiento para disminuir los síntomas asociados a la privación tabáquica. En una reciente revisión (63), se valoraron todos los ensayos randomizados comparativos de la eficacia de la lobelina en relación a un grupo placebo, registrando el abandono del hábito tabáquico con un mínimo de seis meses de seguimiento, llegando a la conclusión de que no existen evidencias científicas que demuestren que la lobelina sea un fármaco eficaz para dejar de fumar.

1.4.4.4 Mecamilamina

La mecamilamina es un fármaco antagonista de la nicotina, al tener un efecto bloqueante no competitivo de los receptores nicotínicos del sistema colinérgico, tanto a nivel periférico como los del sistema nervioso central (64). La razón de su uso como tratamiento en la deprivación tabáquica, se basa en que bloquearía la aparición de todas aquellas sensaciones placenteras asociadas al tabaco, reduciendo así el impulso de fumar (65). Sin embargo cuando se administra de manera aguda (10-20 mg), el fumador no reduce su consumo habitual, sino que lo aumenta, con la intención de desbloquear así la no percepción de estímulos placenteros. Este hecho puso en duda que la mecamilamina fuese por sí sola un fármaco eficaz para poder dejar de fumar (66). Posteriormente aparecen dos estudios (67, 68), en los cuales se administra mecamilamina conjuntamente a nicotina en forma de parche. En el primero se estudian 48 sujetos, demostrando que la combinación parche y mecamilamina es más eficaz que el parche de nicotina por sí solo (la tasa de abstinencia después de un año fue del 37,5% frente al 4,4%). El segundo trabajo, de los mismos autores, se analizan 80 pacientes divididos en 4 grupos de tratamiento: nicotina más mecamilamina, nicotina sola, mecamilamina sola y placebo. Las tasas de abstinencia de estos cuatro grupos fueron, respectivamente del 40%, 20%, 15% y el 15%, registrando los autores un

beneficio estadísticamente significativo de la mecamilamina mediante el análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier. No obstante, es preciso confirmar estos resultados con revisiones de mayores dimensiones antes de poder recomendar clínicamente este tipo de tratamiento.

1.4.4.5 Buspirona

Los ansiolíticos han sido ampliamente utilizados como tratamientos en deshabitación tabáquica, con el objetivo de reducir los síntomas ansiosos asociados al síndrome de abstinencia. La buspirona es un ansiolítico con efectos de agonista serotoninérgico y con poca actividad sobre los receptores D2 dopaminérgicos (69), este hecho es importante porque reduce de manera significativa la posibilidad de producir fenómenos de dependencia física asociada normalmente a todos los fármacos ansiolíticos. Existen datos por los cuales, los fumadores importantes y con un índice elevado de ansiedad (70), podrían beneficiarse de este tratamiento mientras intenten dejar de fumar, sin embargo en el metaanálisis de Schneider (71), se concluye de que no existen suficientes evidencias, que demuestren la eficacia de la buspirona a largo término. Actualmente suele utilizarse sólo como tratamiento complementario en aquellos pacientes con antecedentes de trastornos ansiosos importantes.

1.4.4.6 Fármacos antidepresivos

Existe una relación entre tabaquismo y depresión, que se traduce en un mayor número de pacientes depresivos entre los fumadores que entre los no fumadores y en la aparición de cuadros depresivos al dejar de fumar (72), este hecho hizo pensar en la posibilidad de utilizar agentes antidepresivos en el tratamiento de la deshabituación tabáquica. Actualmente, el único antidepresivo autorizado como terapia específica para dejar de fumar, tanto por la FDA americana como por la Agencia Europea del Medicamento, es el Bupropion. Sin embargo existen datos de eficacia para otros fármacos antidepresivos:

1.6.4.4.1 Nortriptilina

Se trata de un antidepresivo tricíclico, que suele emplearse como fármaco alternativo al Bupropion, sobretodo por su precio mucho más barato. En un ensayo randomizado (73), se comparaba la nortriptilina a la terapia conductual: después de 1 año de seguimiento la tasa de abstinencia tabáquica en el grupo del antidepresivo era del 24% versus el 12% del grupo control. Sin embargo este tipo de tratamiento no mejoraba los síntomas asociados al síndrome de abstinencia, excepto el control de los cambios de humor. En otro estudio reciente (74), randomizado y a doble ciego se comparaba la eficacia

de la nortriptina en relación con el placebo, obteniéndose una tasa de abandono a las 6 semanas del 55,9% ($p < 0.001$).

Actualmente, este fármaco parece ser una buena alternativa terapéutica al Bupropion para dejar de fumar, sin embargo son necesarios otros trabajos que así lo certifiquen.

1.6.4.4.2 Fluoxetina

Es un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina. En un ensayo multicéntrico, realizado con fumadores sin síntomas depresivos (75), no se demostró su eficacia como tratamiento para la deshabituación tabáquica, después de un seguimiento de 10 semanas y en relación a un grupo control. En otro trabajo, Pomerleau et al (76), demostraban que aquellos pacientes que dejaban de fumar con fluoxetina, presentaban como media un aumento de peso de 0,6 kg, en comparación con los 3,3 kg de peso que aumentaba el grupo placebo ($p < 0.0001$). Por ello, este fármaco podría ser utilizado para controlar el aumento ponderal de aquellos pacientes que no dejan de fumar precisamente por su miedo a engordar, especialmente en el grupo de mujeres.

1.6.4.4.3 Doxepina

Fue el primer antidepresivo utilizado para tratar los síntomas derivados de la privación tabáquica. Los trabajos iniciales de Edwards et al (77, 78),

realizados con muy pocos pacientes, ponían de manifiesto los beneficios de este fármaco para dejar de fumar. Sin embargo, debido a su mala tolerancia (más del 50% de los pacientes abandonaban el tratamiento), no se han proseguido los estudios para demostrar su eficacia.

1.6.4.4.4 Sertralina

Se trata de un fármaco antidepresivo con propiedades ansiolíticas, cuyo mecanismo de acción es inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, sin tener prácticamente efectos inhibitorios en los receptores histaminérgicos, adrenérgicos o colinérgicos (79). El sistema serotoninérgico estaría ligado de una forma bastante importante a todas aquellas manifestaciones neurovegetativas asociadas a los síndromes de abstinencia. De hecho Pettinati et al (80), en lo que a consumo de alcohol se refiere, demuestran que la sertralina es un fármaco eficaz para abandonar el consumo de alcohol, independientemente del grado y de la patología psicológica que indujo la adicción. Kosten et al (81), tratan pacientes adictos a la cocaína y demuestran que los tratados con sertralina reducen de una manera significativa el *craving* del síndrome de abstinencia. Sampablo et al (82), al utilizar este fármaco para dejar de fumar, encuentran un índice de abstinencia a los seis meses cercano al 42% en una muestra de 100 pacientes. Sin embargo hacen falta estudios

randomizados a largo plazo, para demostrar la eficacia de la sertralina como terapia anti-tabáquica.

1.6.4.4.5 Bupropion

El Bupropion, actualmente, es el único fármaco antidepresivo con eficacia demostrada para dejar de fumar, recogiendo este dato en diferentes normativas (83, 84).

Su mecanismo de acción exacto se desconoce, sin embargo se ha postulado que la acción de inhibir la absorción neuronal de norepinefrina, serotonina y dopamina, sería la responsable de los efectos para tratar la abstinencia tabáquica, al aumentar los niveles de dichas sustancias en las sinapsis neuronales de los núcleos accumbens y cerúleus (85).

La eficacia del fármaco ha sido demostrada básicamente por los trabajos de Hurt y de Jorembly. El primer trabajo, publicado por Hurt et al en 1997 (86), se trata de un estudio multicéntrico, randomizado a doble ciego y con grupo placebo. Fueron incluidos 615 pacientes, mayores todos ellos de 18 años, fumadores de más de 15 cigarrillos/día y motivados en dejar de fumar. Los criterios de exclusión fueron las contraindicaciones del Bupropion: historia de anorexia/bulimia, antecedentes de crisis convulsivas o enfermedad psiquiátrica acompañante.

Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: al primero se les administró 100 mg de Bupropion (50 mg cada 12 horas), al segundo 150 mg (150 mg de Bupropion por la mañana y placebo por la noche), al tercero 300 mg (150 mg cada 12 horas) y el al cuarto placebo (dos tomas al día). Dicho tratamiento fue administrado durante siete semanas y los pacientes fueron controlados a las 8, 12, 26 y 52 semanas. La variable eficacia fue definida como la abstinencia durante cuatro semanas (desde la semana 4 a la semana 7) y fue determinada mediante fichas diarias de control del paciente y verificada mediante controles de CO espirado, considerándose un no fumador aquel paciente con una cantidad de CO espirado menor de 10 ppm. La distribución por grupos fue muy uniforme, teniendo la muestra una edad media de 43.6 años y siendo el 54.6% mujeres.

Al analizar la tasa de abandono, el 19% de los pacientes tratados con placebo dejaron de fumar después de 6 semanas de finalizar el tratamiento, mientras que el grupo de 300mg de Bupropion lo dejó en un 44.2% ($p < 0.001$). Al analizar la muestra un año después, las cifras de abstinencia tabáquica se habían reducido al 12.4% en el grupo placebo y al 23.1% en el grupo tratado con 300 mg de Bupropion ($p < 0.01$).

El segundo trabajo, publicado por Jorenby en 1999 (87), tiene también un diseño multicéntrico, incluyéndose 893 pacientes, todos ellos mayores de

edad, fumadores de más de 15 cigarrillos al día y motivados en querer dejar de fumar. Se distribuyeron en 4 grupos: al primero se le administró placebo, al segundo se administró nicotina en parches (21 mg durante las primeras 7 semanas, 14 mg la octava semana y 7.5 mg en la semana número 9), el tercer grupo fue tratado durante 9 semanas con 300 mg de Bupropion (150 mg dos veces al día) y el cuarto grupo fue tratado conjuntamente con parches de nicotina y 300 mg de Bupropion. El seguimiento de los pacientes se realizó después de 10, 12, 26 y 52 semanas de haber iniciado el estudio, valorándose la abstinencia tabáquica mediante la cantidad de CO espirado (no fumador era aquel paciente con un CO menor de 10 ppm).

La distribución por edades y sexo de los cuatro grupos fue similar, teniendo una edad media de 43.2 años y el 52.8% eran mujeres. De la muestra inicial no completaron el año de seguimiento 311 pacientes.

Al analizar los resultados a las cuatro semanas, un 33.8% de los pacientes en tratamiento con placebo dejaba de fumar, los demás grupos presentaban una tasa de deshabituación mayor y estadísticamente significativa en comparación con el placebo: 48% ($p=0.05$) en el grupo nicotina, 60,2% ($p< 0.001$) en grupo Bupropion y 66,5% ($p<0.001$) en el grupo nicotina más Bupropion.

Después de un año de seguimiento el índice de deshabituación entre los grupos de tratamientos “activos” seguía siendo superior y significativo ($p < 0.001$) en comparación al grupo placebo, descendiendo los porcentajes al 5.6% en el grupo placebo, al 9.8% en el grupo nicotina, al 18.4% en el grupo Bupropion y al 22.5% en el grupo nicotina más Bupropion.

Al valorar la seguridad del fármaco, Hurt et al describen la presencia de algún efecto secundario durante el periodo de deshabituación, dichos efectos como el dolor de cabeza, la rinitis o la ansiedad tienen la misma prevalencia en el grupo control, atribuyéndolos por lo tanto al hecho de dejar de fumar y no al tratamiento farmacológico. Si que existieron diferencias significativas al valorar la sequedad de boca, la cual aparece en un 13 % de los pacientes tratados con Bupropion. Otro efecto secundario descrito es el insomnio, el cual apareció en un 34.6% de los tratados con 300 mg de Bupropion. Este mismo efecto ha sido descrito en el trabajo de Jorenby, teniendo una prevalencia del 42.4% en el grupo Bupropion y del 47.5% en grupo Bupropion más nicotina. Otros efectos secundarios raros han sido los descritos por Tipathi et al (88), el cual describe un cuadro disnea, angioedema y petequias, catalogándolo de “enfermedad del suero-like”. Por último Patten et al (89) describen la aparición de 5 casos de depresión mayor en los pacientes incluidos en los dos ensayos clínicos anteriormente mencionados.

Se trata de pacientes con historia previa de depresión y la frecuencia de este efecto secundario estaría comprendida entre el 0.25% y el 2.7%.

1.4.4.7 Tratamiento Sustitutivo con Nicotina (TSN)

Se define como TSN a la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos y en una cantidad suficiente como para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficiente como para crear dependencia.

Hoy sabemos que el gran poder adictivo de la nicotina, reside en la rapidez con la cual se producen sus acciones a nivel del SNC: una vez inhalada, se distribuye rápidamente por la sangre y atraviesa la barrera hemato-encefálica, estimulando los receptores neuronales del sistema dopaminérgico a los 7-10 segundos después de la primera chupada del cigarrillo (90). Otro dato importante a considerar es lo demostrado por Hughes et al. (91): los fumadores mantienen unas concentraciones de nicotina en plasma que oscilan entre 10 ng/ml y 40 ng/ml y que son necesarios unos niveles de 5 y 15 ng/ml para que el fumador no desarrolle los síntomas del síndrome de abstinencia.

Estos factores son importantes al considerar la terapia TSN: la cantidad de nicotina administrada tiene que ser suficiente para evitar el síndrome de abstinencia, es decir cualquiera de las formas de TSN tiene que garantizar

unos niveles de nicotemia mayores de 5 ng/dl, pero al mismo tiempo, dicha cantidad tiene que ser lo suficientemente pequeña para no crear dependencia. Con ninguna de las formas de TSN se llegan a obtener picos plasmáticos de nicotina ni tan altos ni tan rápidos como el obtenido mediante el consumo de cigarrillos, por ello las posibilidades de crear dependencia con la terapia sustitutiva son escasas.

Existen diferentes formas de TSN (chicle, parche, spray, inhalador), resultando dificultoso extraer datos de eficacia, debido a la extrema variabilidad de tratamientos. En la última revisión Cochrane (92), se identificaron cien ensayos aleatorizados, en los que se comparaba la TSN con placebo o simplemente con el no tratamiento, o en los que se comparaban diferentes dosis de TSN. Fueron excluidos los ensayos que no declaraban los índices de abandono del tratamiento y aquellos con un seguimiento inferior a los seis meses. De ellos 48 ensayos eran de chicles de nicotina, 30 de parches transdérmicos, cuatro de spray nasal, cuatro de nicotina inhalada y dos de comprimidos sublinguales de nicotina. Las conclusiones de los investigadores fueron, que todos los tipos de TSN disponibles en el mercado son eficaces como parte de una estrategia global para promover el abandono del hábito tabáquico y producen un aumento de los índices de abandono del orden de 1,5 a 2 veces, independientemente de las circunstancias. Además la eficacia de la

TSN parece ser claramente independiente de la intensidad de la ayuda suplementaria proporcionada al fumador: puesto que en todos los ensayos con TSN declarados hasta el momento, han incluido por lo menos alguna recomendación mínima al fumador, esto debería representar la mínima ayuda que debe de ofrecerse a un fumador, para asegurar su eficacia. Proporcionar niveles más intensos de ayuda, aunque sea beneficioso para aumentar la probabilidad del abandono, no es esencial para el éxito de la TSN.

1.7.4.4.1 Chicles de nicotina

El chicle está compuesto de 2 o 4 mg de nicotina unida a una resina de intercambio iónico, que permite que aquella sea liberada lentamente a medida que el chicle es masticado. Cuando el chicle se mastica se libera nicotina y la resina se une a los cationes sodio de la saliva, actuando así de mecanismo tampón que permite mantener un pH alcalino (entorno a 8,5), facilitando la absorción de la nicotina a nivel de la mucosa bucal y aliviando los síntomas del síndrome de abstinencia (93).

El principal inconveniente que tiene este tipo de TSN, es la necesidad de administrarla de una manera correcta: cuando el paciente siente deseos de fumar debe de masticar lentamente una pieza de goma hasta que note un fuerte sabor en la boca, que indica que la nicotina se está liberando, es en ese

momento que debe dejar de masticar hasta que desaparezca el sabor de la boca, lo cual indica que la nicotina ha sido absorbida. Este proceso se repetirá de manera cíclica durante unos 20 minutos (durante este tiempo se libera aproximadamente el 90% de la nicotina). Si se mastica continuamente, sin pausas, la nicotina no tiene tiempo para ser absorbida y es deglutida, pasando al tubo digestivo y metabolizándose a nivel hepático en sustancias carentes de efectos farmacológicos.

Con la utilización correcta, del chicle de nicotina se obtienen a los 15-30 minutos unos niveles de nicotemia que oscilan entre 5 y 10 ng/dl, dependiendo de la dosis de chicles usados: chicles de 2mg (para fumadores con baja dependencia nicotínica) o de 4 mg (para fumadores con dependencia moderada o alta).

La principal ventaja de esta forma de TSN es que al ser un método rápido de obtención de nicotina, permite ser utilizada cuando el paciente lo necesite, es decir “a demanda”, además la mayoría de estudios demuestran que las tasas de éxito después de un año de seguimiento doblan a las obtenidas con placebo o con terapia psicológica (94, 95).

1.7.4.4.2 *Parche transdérmico de nicotina*

El objetivo de la administración transdérmica de nicotina es obtener una nicotinemia más o menos estable y evitar así la aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia. Una vez colocado el parche, no obtendremos valores de nicotina en plasma hasta pasadas unas 1-4 horas y solo después de dos o cuatro días tras su aplicación regular y diaria, se consiguen niveles de nicotinemia de 10-23 ng/ml, que son aproximadamente la mitad de los obtenidos mediante el consumo regular de tabaco (96). El parche deberá de ser aplicado sobre la piel de la cara anterior del brazo o de la cadera o en el tronco, justo en el momento de levantarse y deberá ser retirado a las 24 o a las 16 horas dependiendo de su vida media. Se recomienda una dosis inicial de 21 mg/24 horas o 15 mg/16 horas, durante un periodo mínimo de 4 semanas. Dicha dosis debe de reducirse gradualmente hasta alcanzar niveles de 7 mg/24 horas o 5 mg/16 horas, cumpliendo aproximadamente unas 12 semanas de tratamiento (97). Las principales ventajas de este sistema son la facilidad de uso y la escasa aparición de efectos secundarios, por lo que se consigue un elevado nivel de adherencia al cumplimiento. Además, al producirse la liberación de nicotina de manera lenta y no alcanzarse picos elevados de nicotinemia, el potencial de abuso y sobredosificación es mínimo. Este hecho,

asociado a la escasa aparición de efectos secundarios graves lo convierten en el tipo de TSN ideal para ser usado en consultas de Atención Primaria (98).

Al analizar su eficacia mediante estudios randomizados, diversos autores (99, 100) obtienen cifras de deshabituación a los 6 meses entre el 17 y el 31%, con significación estadística al ser comparados con grupos placebo.

1.7.4.4.3 Nebulizador nasal

Se trata de la administración de 0,5 mg de nicotina a través de las fosas nasales, la cual será absorbida por la mucosa nasal de manera tan similar y rápida como la absorción pulmonar, siendo el sistema con el que más rápidamente se alcanzan valores terapéuticos de nicotina en plasma sanguíneo (101).

La eficacia del nebulizador nasal de nicotina, utilizado durante un año a dosis progresivamente decrecientes ha sido probada tanto a corto como a largo plazo. Diversos estudios han señalado un índice de abstinencia al tercer mes de seguimiento que oscilaba entre el 36 y el 39% en el grupo activo, frente al 17-19% del placebo ($p < 0,001$). Los resultados a un año fueron 27-24% frente a un 9-7% ($p < 0,001$) (102, 103, 104). Más recientemente, se ha publicado un estudio que arroja un índice de abstinencia a los tres años y medio de seguimiento del 15% para nebulizador activo frente al 6% para el placebo

(105). Los estudios realizados con nebulizador sugieren, que ésta es la forma idónea para tratar a los fumadores que presentan un elevado grado de dependencia física a la nicotina con valores altos de cotinina sanguínea (104). Sin duda, el mayor inconveniente de este tipo de terapia es la elevada frecuencia con que se producen efectos adversos locales, como pueden ser rinitis y cefaleas, que facilitan que muchos fumadores abandonen este tipo de tratamiento (104).

1.7.4.4 Inhalador bucal de nicotina

Se trata de un sistema inhalador, en el cual el aire es saturado con nicotina antes de ser inspirado, obteniéndose niveles de nicotinemias que oscilan entre 10 y 15 ng/ml (106). Su principal indicación es la de combatir el hábito que tiene el fumador en manejar su cigarrillo, obteniéndose unas cifras de abstinencia a los 12 meses del 15% frente al 5% del grupo placebo (107).

2 HIPÓTESIS

El abandono del tabaco es un proceso dinámico que incluye las distintas fases que fueron descritas por Prochaska y DiClemente (109). En ellas el fumador se clasifica en función a la actitud que adopta en relación a la idea de dejar su hábito tabáquico: desde aquel fumador que ni siquiera ha pensado en ningún momento en la posibilidad de dejar de fumar, hasta aquel que decide iniciar un proceso de deshabitación inmediatamente.

Actualmente sabemos que, una vez el fumador adquiere el convencimiento de que dejar de fumar es necesario para su salud y que además puede ser factible, sólo el 2% de fumadores de una población general, dejan de fumar cada año por decisión propia, sin estar este efecto mediatizado por ningún programa de intervención sanitaria (110).

Como ha sido descrito anteriormente, una de las intervenciones más comúnmente reconocidas en la asistencia diaria de una consulta especializada de tabaquismo, es el uso del Bupropion. El Bupropion es el primer fármaco no nicotínico con una eficacia contrastada en la deshabitación tabáquica (86, 87), sin embargo, a pesar de que los pacientes que se someten a este tipo de tratamiento suelen estar en fase de preparación (109), no todos responden de la misma manera ni consiguen dejar siempre su tabaquismo activo.

Por ello, a la hora de implantar y rentabilizar este tipo de actividad dentro de la práctica asistencial, sería deseable disponer de factores predictores del éxito

o fracaso de la intervención. Un adecuado conocimiento de estos determinantes puede posibilitar que se mejore la planificación de las intervenciones sanitarias sobre el tabaquismo, adecuando el tipo de intervención a las características de la población diana, con el objetivo de aumentar el máximo posible el número de fumadores que consiguen dejar de fumar.

3 OBJETIVO

El proceso de dejar el tabaco es multifactorial, intervienen factores de índole bioquímica (dopamina, noradrenalina), factores psicológicos (ansiedad, depresión) e incluso factores difíciles de definir como pueden ser los automatismos gestuales, el aumento de la autoestima o la necesidad de relación social.

Por otro parte el Bupropion, al ser un fármaco antidepresivo, posee efectos psicoactivos, los cuales podrían estar también relacionados con la eficacia o no del tratamiento.

En base a estas premisas, los objetivos del presente trabajo han sido los siguientes:

- .1º Cuantificar el éxito de tratamiento con 300 mg de Bupropion después de un año de seguimiento.
- . 2º Identificar aquellas variables que son, por sí solas, predictivas de éxito en la deshabituación tabáquica con Bupropion.
- . 3º Desarrollar un modelo matemático capaz de predecir que pacientes serán los que responderán mejor, es decir dejarán de fumar, utilizando Bupropion como tratamiento deshabituador.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 SUJETOS ESTUDIADOS

Estudio prospectivo. Se trata de una población de fumadores que acudieron de manera espontánea a una consulta específica de tabaquismo. Todos los sujetos se encontraban en fase de preparación, según los criterios descritos por Prochaska (109) y manifestaron abiertamente su deseo de querer dejar de fumar. Fueron controlados durante 1 año de seguimiento. Los criterios de inclusión determinados fueron los siguientes: ser mayor de edad, fumador de más de 15 cigarrillos al día y aceptar seguir los controles periódicos durante un año. Los criterios de exclusión seleccionados fueron las contraindicaciones propias del Bupropion como indica la Tabla 2, patología oncológica concomitante o patología psiquiátrica grave (trastornos bipolares o trastornos psicóticos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Ser fumador de más de 15 cigarrillos/día	Antecedentes de trastornos convulsivos
Edad comprendida entre 18-75 años	Alteraciones del ritmo cardíaco
Estar en fase de preparación	Estar recibiendo tratamiento con IMAO
	Antecedentes de Anorexia/Bulimia

Tabla 2

4.2 TRATAMIENTO

Todos los sujetos fueron tratados con Bupropion de la siguiente manera: durante la primera semana de tratamiento se administraban 150mg al día (un solo comprimido) por la mañana y los pacientes seguían fumando. Posteriormente, al octavo día se les aumentaba la dosis al doble (150 mg cada 12 horas) y debía iniciar ese mismo día la abstinencia absoluta de tabaco. El tratamiento con Bupropion se mantuvo durante dos meses. No se utilizaron otros tratamientos acompañantes de deshabituación tabáquica.

4.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Variable principal

La principal variable de estudio ha sido el “éxito del tratamiento” definido como la abstinencia tabáquica de todo sujeto que declaró no fumar ni un solo cigarrillo a partir del octavo día de tratamiento y durante los 12 meses de seguimiento. Esta declaración verbal fue confirmada mediante valores de CO espirado inferiores a 10ppm (111), utilizando para ello un cooximéetro (Bedfont UK).

Las variables del modelo predictivo

Para desarrollar nuestro modelo predictivo, utilizamos variables de tipo clínico, de tipo funcional y de tipo psicométrico.

Las variables clínicas a considerar fueron: la edad del paciente, el número de cigarrillos/día fumados, el número de años fumando, el número de intentos previos para dejar de fumar y si existía un diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Para valorar la función respiratoria, los pacientes realizaron en todas las visitas una espirometría forzada (Sibel 900, Barcelona. Spain), realizando la maniobra espiratoria descrita y estandarizada por la American Thoracic Society (112), determinando los valores de FVC, FEV1, FEV1/FVC y FEF 25-75%. Los valores se expresan en valores absolutos y en valores relativos, tomando, en este caso, como valores de referencia, los descritos por Roca et al (113).

Para valorar el grado de ansiedad/depresión de la personalidad de los sujetos fumadores, se utilizó el test “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS) (114), test psicométrico que puntúa trastornos de personalidad ansioso-depresivos: a mayor puntuación mayor trastorno. El punto de corte a

partir del cual la puntuación empieza a considerarse como trastorno de la personalidad, son aquellos valores mayores o iguales a siete.

Determinamos el grado de tolerancia/dependencia a la nicotina mediante el test de Fagerström (115), test que puntúa conductas específicas del hábito tabáquico: se considera la dependencia a la nicotina baja con una puntuación de 0 a 3, media entre 4 y 6 y alta si es mayor de 7.

4.4 VISITA BASAL Y SEGUIMIENTO

La visita basal tenía lugar el día de la primera consulta y en ella se realizaba una historia clínica completa y específica de tabaquismo, determinando la edad, el consumo de tabaco en paquetes/año y valorando el número de intentos previos en deshabituación tabáquica. Se determinó también si existía o no patología respiratoria acompañante. Aplicamos el Test de Fagerström y el Test HADS y, finalmente, se determinaron las concentraciones de monóxido de carbono (CO) en aire espirado así como los valores de la espirometría forzada. Los valores espirométricos y los de la cooximetría eran puntualmente explicados al paciente.

Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 12 meses. En este tiempo acudieron a la consulta en siete ocasiones más (a la primera y segunda

semana, después del primer, segundo, tercer y sexto mes y finalmente un año después de la visita basal). En estas visitas de seguimiento se realizaban siempre las siguientes exploraciones: Test de Fagerström y el Test HADS, fue investigado siempre el estado de tabaquismo mediante la determinación de CO espirado y la función respiratoria mediante una espirometría forzada, los valores obtenidos en ambas exploraciones eran explicados siempre al paciente, haciéndose especial hincapié a si existía una mejoría o no en relación a las exploraciones anteriores. También fue valorado si aparecía o no algún síntoma del síndrome de abstinencia y la aparición de efectos adversos.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio se introdujeron en una base de datos de EXCEL y posteriormente transferidos a SPSS 10.0 para su análisis estadístico. El primer paso en SPSS fue su depuración, analizando los datos perdidos si los había y recuperando todos los posibles.

Los resultados se presentan como media e intervalo de confianza del 95% para las variables continuas y como proporción e intervalo de confianza del 95% en las discretas.

Se ha intentado obtener un modelo predictivo que permita adelantar cuáles son los pacientes con mayor probabilidad en tener éxito en su intento para dejar de fumar. Para ello, se ha utilizado un modelo de regresión logística. Dado que pretendemos obtener una ecuación con un propósito predictivo, se trata de obtener un modelo de regresión logística múltiple que permita predecir la respuesta de nuevos sujetos con el mínimo error posible. Por tanto, el uso de este modelo, comporta seleccionar el subconjunto de variables que minimiza la varianza residual. El mejor procedimiento y el que nosotros utilizaremos es aquel que selecciona el modelo a partir de todas las posibles ecuaciones. Por tanto, se introducirán en el análisis los potenciales factores de riesgo y variables de control que sean prácticamente relevantes y con una buena justificación teórica, para poder obtener un modelo parsimonioso.

Para escoger el modelo máximo a partir del cual trabajar, en la fase previa se hallaron los valores máximos y mínimos de cada variable, para detectar posibles errores en la matriz de datos que hubieran pasado los filtros anteriores, así como la presencia o ausencia de valores excepcionales.

Hosmer y Lemeshow (116) sugieren un proceso de preselección de las variables en base a los resultados de regresiones logísticas con una sola variable independiente, seleccionando como potenciales variables aquellas que en dicho análisis obtienen valores $p > 0.25$. Sin embargo, hemos decidido

no utilizarlo porque en situaciones de mucha confusión se puede enmascarar alguna importante contribución de variables relevantes. Por la misma razón, el modelado se realizó según la técnica descrita por Domènech (117). Se ha seguido en todo momento la norma jerárquica (118). A partir del modelo máximo, mediante inclusión secuencial, exclusión secuencial y regresión paso a paso, se obtienen diversos modelos más parsimoniosos. En una segunda etapa, se fijan en el modelo las variables que los anteriores análisis han detectado como más importantes y se van añadiendo de forma controlada las restantes variables con objeto de mejorar el ajuste. Es importante insistir en que la decisión de incluir o excluir variables no se basa en el valor “p” como único criterio. Cada vez que se incluye o excluye una variable se revisan los cambios producidos en los coeficientes de las otras variables que están en el modelo (con especial atención a las variables teóricamente relevantes). Toda variable que producía un cambio relevante en algunos coeficientes era dejada en el modelo por motivos de ajuste, aunque su coeficiente de regresión no fuera significativo. En una tercera etapa se incluían términos de interacción, en este caso siempre basados en su significación estadística (117).

Una vez obtenido el modelo final definitivo, se analizan las condiciones de aplicación del modelo, especialmente el supuesto de linealidad. En la práctica,

se analiza a partir de los residuales, según metodología descrita por Domènech (117).

Durante la construcción del modelo se ha utilizado siempre la prueba de razón de verosimilitud en lugar de la prueba de Wald, ya que es más potente cuando el valor del parámetro B se aleja de cero (119). Por último, para valorar la discriminación del modelo, se ha utilizado la curva ROC (Receiver Operating Characteristics). El punto de corte óptimo para cada curva se calcula en función de la sensibilidad, especificidad y prevalencia. Se puede obtener una valoración cuantitativa de la precisión diagnóstica del modelo midiendo el área bajo la curva mediante cálculo trapezoidal. Se pueden comparar índices de precisión y sus errores estándar usando un método estadístico desarrollado por Hanley y McNeil (120, 121).

5 RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La muestra sujeta a estudio ha sido formada por un grupo de 150 pacientes, de los cuales 121 (80.7%) eran varones y 29 (19.3%) eran mujeres como viene reflejado en la Tabla 3. La edad media de la población era de 48,2 años, siendo fumadores de 23,3 cigarrillos al día y durante 25,27 años como media.

	PACIENTES	%
HOMBRES	121	80.7
MUJERES	29	19.3
TOTAL	150	100.0

Tabla 3

La Tabla 4 recoge los resultados descriptivos de las variables continuas que se han sido consideradas en nuestro modelo. Ha sido realizada la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, siendo la “p” significativa para todas las variables, demostrando así que ninguna de ellas sigue la ley normal. Los datos se expresan junto a su mediana y la amplitud intercuartil , que es la manera más correcta de presentar los datos en variable no normales.

	MEDIANA	AMPLITUD INTERCUANTIL
	valor	valor
Edad	48.00	10.00
Número cigarrillos	20.00	5.00
Años fumando	25.00	10.00
Intentos previos	0.00	2.00
Fagerström	8.00	2.00
FVC	3650.00	1425.00
% FVC	89.00	7.00
FEV1	3100.00	1550.00
% FEV1	85.00	18.00
FEV1/FVC	85.00	18.00
FEF 25-75 %	68.00	46.25
Depresión	6.00	5.00
Ansiedad	6.00	6.00

Tabla 4

La edad media de nuestros pacientes era de 48.2 años (DE= 7.21 y un IC 95% de 47.4 - 49.36). Se trata de un grupo de fumadores importantes, pues su consumo medio regular es de 23.3 cigarrillos al día (DE= 6.47 y IC95% 22.26 – 24.34) y este consumo ha sido mantenido durante 25.27 años de media (DE= 7.65 y IC95% de 24.03 – 26.5).

Al analizar si habían intentado dejarlo en alguna ocasión, el número medio de intentos por persona era de 1.18 (DE= 1.96 y un IC95% de 0.86 – 1.5), sin embargo en este punto vale la pena remarcar que el valor mínimo es 0 y el máximo es 8, es decir que había pacientes que lo habían intentado en varias ocasiones y pacientes que nunca lo habían intentado.

La dependencia nicotínica valorada mediante el Test de Fasgerström tiene un valor medio de 7.12 (DE= 1.5 y IC95% de 6.88 y 7.36). La distribución de la muestra según la dependencia a la nicotina fue la siguiente: el 8% tenía una dependencia baja, el 30% moderada y el 62% alta (con puntuaciones superiores a 7).

Al analizar el funcionalismo pulmonar, se trata de pacientes con una FVC media de 3.675 litros (DE= 1.004 y IC95% de 3.513 y 3.837) y FEV1 medio de 2.962 litros (DE= 1.104 y IC95% de 2.784 y 3.140), los valores relativos de las mismas magnitudes nos encontramos con un %FVC de 86.3 (DE= 7.4 y IC95% de 85.17 y 87.58) y un %FEV1 de 79.6 (DE= 13.75 y IC95% de 77.44 y 81.8), con un valor medio del índice FEV1/FVC de 78.3 (DE= 13.99 y IC95% de 76.04 y 80.56). Por último los valores obtenidos en percentual del FEF25-75%, fueron del 65.13% con una DE= 29.4 y un IC95% entre 60.38 y 69.89.

Los valores funcionales se correlacionaban con los datos clínicos, puesto que 62 pacientes (41.3%), habían sido diagnosticados previamente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), (Tabla 5).

	PACIENTES	%
Normal	88	58.7
EPOC	62	41.3
Total	150	100.0

Tabla 5

Los perfiles psicométricos, presentaban unos valores medios para la depresión de 6.75 (DE= 3.76 y IC95% entre 6.15 y 7.36) y de 7.49 para la ansiedad (DE= 4.01 y IC95% entre 6.85 y 8.14), esto se traduce en que nuestra media de pacientes presentaba un índice medio patológico al valorar el trastorno ansioso y normal para el depresivo.

El índice de deshabituación tabáquica de nuestra muestra, obtenido después de un año de seguimiento fue el siguiente: 76 pacientes (50.7%) habían dejado de fumar y 74 pacientes (49.3%), no habían conseguido abandonar su hábito tabáquico.

La Tabla 6 recoge las variables definidas anteriormente, en función de si tuvieron éxito o no en la terapia para dejar de fumar:

	Éxito de la Terapia	Media	IC 95%		Mediana	Desv. standard	Mínimo valor	Máximo valor
			Inferior	Superior				
Edad	Ha dejado de fumar	48.54	46.91	50.17	48.0	7.12	35	68
	Fuma al año	47.85	46.15	49.55	48.0	7.33	33	65
Número Cigarrillos	Ha dejado de fumar	23.03	21.54	24.51	20.0	6.48	10	40
	Fuma al año	23.58	22.08	25.08	20.0	6.49	10	50
Años	Ha dejado de fumar	25.03	23.29	26.77	24.50	7.62	10	45
	Fuma al año	25.51	23.72	27.30	25.0	7.73	10	45
Intentos Previos	Ha dejado de fumar	1.32	.83	1.80	.00	2.12	0	8
	Fuma al año	1.04	.62	1.46	.00	1.79	0	8
Fagerström	Ha dejado de fumar	6.91	6.52	7.30	7.50	1.71	2	9
	Fuma al año	7.34	7.06	7.62	8.0	1.22	4	9
FVC	Ha dejado de fumar	3816.05	3567.23	4064.87	3675.0	1088.88	1550	5800
	Fuma al año	3532.03	3325.05	3739.01	3550.0	893.38	1700	5450
% FVC	Ha dejado de fumar	86.28	84.59	87.97	89.0	7.40	45	96
	Fuma al año	86.47	84.71	88.24	89.0	7.61	68	97
FEV1	Ha dejado de fumar	3105.92	2843.75	3368.09	3100.0	1147.31	1100	5200
	Fuma al año	2414.81	2572.72	3056.90	2950.0	1044.93	1000	4900
% FEV1	Ha dejado de fumar	80.05	77.03	83.08	85.0	13.24	34	95
	Fuma al año	79.26	75.94	82.58	86.0	14.33	50	96
FEV1/FVC	Ha dejado de fumar	79.20	76.21	82.18	85.0	13.06	42	94
	Fuma al año	77.38	73.92	80.83	85.0	14.92	34	95
FEF 25-75%	Ha dejado de fumar	59.37	53.57	65.17	57.5	25.40	15	120
	Fuma al año	71.05	63.59	78.52	86.0	32.23	19	122
Depresión	Ha dejado de fumar	6.59	5.72	7.46	6.0	3.82	1	17
	Fuma al año	6.92	6.06	7.78	5.0	3.72	3	14
Ansiedad	Ha dejado de fumar	8.99	8.14	9.38	9.0	3.70	1	17
	Fuma al año	5.96	5.09	6.83	5.0	3.74	1	13

Tabla 6

En el análisis univariante, para valorar que variables tienen diferencias significativas, entre los dos diferentes grupos: aquellos que dejan de fumar y aquellos que no consiguen cesar su hábito tabáquico, ha sido realizado el test

de U de Mann-Whitney (Tabla 7), apareciendo diferencias significativas unicamente en las variables de ansiedad y FEF 25-75.

Estadísticos de contraste				
	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig.asintót (bilateral)
Edad	2738.5	5513.5	-0.277	.762
Nº cigarrillos	2700.0	5626.0	-0.494	.621
Años	2737.5	5663.5	-0.281	.779
Intentos Previos	2617.0	5392.0	-0.817	.414
Fagerström	2496.5	5422.5	-1.224	.221
FVC	2411.5	5186.5	-1.506	.132
% FVC	27.67.5	5693.5	-0.168	.867
FEV1	2479.0	5254.0	-1.253	.210
% FEV1	2714.0	5640.0	-0.369	.712
FEV1/FVC	2670.0	5445.0	-0.535	.593
FEF 25-75%	2052.0	4978.0	-2.858	.004
Depresión	2786.5	5561.5	-0.096	.923
Ansiedad	1592.0	4367.0	-4.611	.000

Tabla 7

La variable “Fuma a la semana”, indica si el paciente durante la primera semana de tratamiento con 300 mg de Bupropion, ha conseguido no fumar absolutamente nada o por lo contrario ha fumado. Se trata de una variable categórica, siendo analizada con un chi cuadrado tal como se expone en la Tabla 8:

FUMA A LA SEMANA	Dejaron de fumar después de un año	Siguen fumando al año
NO	51	26
SÍ	25	48

Chi cuadrado=15.34; grados de libertad = 1; $p < 0.001$

Tabla 8

5.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para escoger las variables teóricamente relevantes, nos basamos en la literatura publicada, que ya sugiere algunas de las variables pueden ser significativas, además de los conocimientos teóricos. El análisis univariante de las variables teóricamente relevantes, el cual ha sido efectuado antes de realizar el análisis de regresión múltiple queda descrito en la Tabla 9. Se puede constatar que las variables que son significativas son: Fuma a la semana, ansiedad y FEF 25-75.

VARIABLE	B	Wald	Exp B	Significación
Edad	-0.013	0.343	0.987	0.558
Intento Previo	-0.073	0.735	0.930	0.391
Fagerström	0.198	3.016	1.219	0.082
FEV1/FVC	-0.009	0.635	0.991	0.426
FEF 25-75	0.014	5.783	1.014	0.016
Depresión	-0.518	1.348	0.596	0.246
Ansiedad	-3.322	10.220	0.036	0.001
Sexo	0.290	0.489	1.337	0.485
EPOC	0.376	1.277	0.258	1.457
Fuma 1ªsemana	1.326	14.785	3.766	0.001

Tabla 9

Mediante un proceso de regresión logística y con el modelado descrito en material y métodos, se han obtenido varios modelos predictivos de la probabilidad de éxito de la terapia. En síntesis, primero se obtuvo un modelo máximo, que incluía las variables: número de veces que se ha intentado dejar de fumar, depresión, ansiedad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y si fumaban en la visita a la semana de iniciar el tratamiento. En este primer modelo, las variables “FEV1/FVC”, “Fagerstrom” y “sexo” no estaban

incluidas, a pesar de que se testaron. Con este modelo máximo se obtenía una precisión (área bajo la curva ROC) del 89.3%, con intervalos de confianza del 95% situados entre el 84% y el 94.6%. A partir de este modelo, y dado que se pretende un modelo predictivo lo más parsimonioso posible, es decir, con el menor número de variables que nos permita una precisión aceptable, se intentaron nuevos modelos retirando una de las variables del modelo máximo, para comprobar las precisiones resultantes de los nuevos modelos. Se consiguió llegar a un modelo mínimo que incluía las variables FEF25-75%, ansiedad y persistencia del hábito tabáquico durante la primera semana de tratamiento con Bupropion a dosis de 300 mg al día. Este modelo mínimo tenía una precisión del 83%, con intervalos de confianza del 95% situados entre 76.5 y 89.6%.

A partir del modelo mínimo, nuevamente se intentó aumentar su precisión mediante la inclusión secuencial de las variables (instrucción “forward” del SPSS), quedando finalmente un modelo constituido por las variables “FEF25-75%”, “depresión”, “ansiedad”, “presencia de enfermedad obstructiva crónica” y “fumar a la semana”. Con este nuevo modelo, se testaron diversas interacciones entre las variables que lo constituyen, obteniéndose modelos mucho más precisos (del orden del 89% de precisión). Sin embargo, en todos los casos se presentaba un problema de inestabilidad, consecuencia de una

intensa correlación entre las variables constituyentes, que no consiguió reducirse en ningún caso. Finalmente, el modelo que se propone tras estos complejos pasos es el siguiente (Tabla 10):

	B	E.T.	Wald	GI	Sig.	Odds	IC 95% de EXP B	
							Inferior	Superior
FEF25-75	-0.063	0.014	21.057	1	.000	0.939	0.913	0.964
Depresión	1.243	0.573	4.704	1	.030	3.467	1.127	10.664
Ansiedad	4.696	1.202	15.256	1	.000	109.455	10.374	999.999
EPOC	-2.374	0.775	9.379	1	.002	.093	.020	.425
Fuma	-2.248	0.500	20.234	1	.000	.106	.040	.281
Constante	1.022	1.604	.406	1	.524	2.780		

Tabla 10

La definición de estas variables es la siguiente: la variable “FEF25-75%” es una variable continua, que expresa el valor del flujo mesoespiratorio, “Depresión” es una variable binaria codificada como 0 si no existe depresión y 1 si existe depresión, “Ansiedad” es una variable binaria codificada con 0 si no existe ansiedad y 1 si existe ansiedad, “EPOC” es una variable binaria en la que el 0 representa a un paciente sin antecedentes de enfermedad obstructiva crónica y el 1 un paciente con enfermedad obstructiva crónica y finalmente la variable “Fuma” es otra variable binaria codificada con 0 si no fuma a la semana de iniciar el tratamiento y con un 1 si persiste el hábito

tabáquico en esa primera semana. En la siguiente tabla (Tabla 11), podemos apreciar las codificaciones de dichas variables y la frecuencia de las mismas:

Codificación de variables categóricas

VARIABLES		Frecuencia	Codificación
Fuma a la semana	No fuma	77	0
	Fuma	73	1
Ansiedad (Si/No)	No ansioso	21	0
	Ansioso	129	1
Normal/EPOC	Normal	88	0
	EPOC	62	1
Depresión (Si/No)	No deprimido	25	0
	Deprimido	125	1

Tabla 11

Es importante resaltar el signo (positivo o negativo) de las variables: si la variable tiene una B positiva indica que la presencia de dicha variable es un factor predictor de éxito de la terapia. Es decir, en el caso de las variables de “ansiedad” y “depresión”, es más probable que el paciente tuviera éxito en la terapia y dejara de fumar si efectivamente estaba deprimido y/o ansioso antes del tratamiento. Si la variable tiene una B negativa, ello indica que la presencia de dicha variable empeora las probabilidades de éxito de la terapia. Es decir, en el caso de las variables “Fuma” y “EPOC”, si el paciente fumaba

en la primera semana y/o el paciente era EPOC la probabilidad de que tuviera éxito al año era menor que si no era así. El caso de la variable “FEF25-75%”, una variable continua, es más complejo, precisamente debido que se trata de una variable continua. En síntesis, se puede decir que a mayor FEF25-75%, menor probabilidad de éxito de la terapia. La interpretación de este resultado se comentará ampliamente en la discusión pues creemos que en realidad esta variable está reflejando una intervención del médico en la consulta. A efectos de claridad de exposición, se han usado sólo los dos valores medios de cada grupo (los que tuvieron éxito y los que no) para las tablas y fórmulas. En síntesis, el modelo puede representarse mediante la fórmula específica de cualquier modelo de regresión logística, siendo esta la siguiente:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}}$$

donde π es la probabilidad buscada, β_0 es el valor de la constante que se obtiene en el modelado de regresión logística y β_1 es el valor de la B para cada una de las variables “x” que han entrado en la ecuación de regresión

logística. Así pues, en nuestro modelo concreto, la ecuación final se representa de la siguiente manera:

$$\text{Éxito} = \frac{e^{(1.022-0.063*FEF\ 25-75\%+1.243\text{Depresión}+4.696*Ansiedad-2.374*EPOC-2.248*Fuma)}}{1+e^{(1.022-0.063*FEF\ 25-75\%+1.243\text{Depresión}+4.696*Ansiedad-2.374*EPOC-2.248*Fuma)}}$$

Esta ecuación, incluida en una hoja de cálculo EXCEL, permite el cálculo predictivo exacto, de cuáles son las probabilidades de éxito de la terapia para un paciente concreto, a partir de las variables descritas.

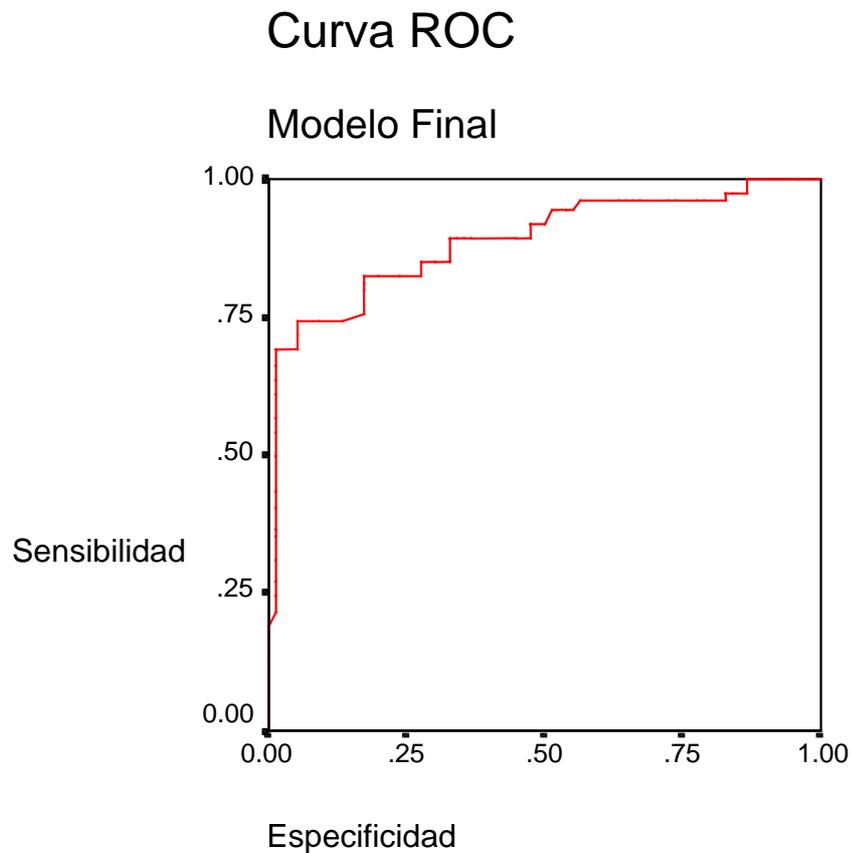
Hemos testado el valor predictivo de nuestra ecuación, mediante una curva ROC, obteniéndose así, como puede observarse en la Tabla 12, una precisión (área bajo la curva) del 88%:

Área bajo la curva

Área	Error Est.	Significación	Intervalo de Confianza	
			Inferior	Superior
0.887	0.028	0.000	0.833	0.942

Tabla 12

y obtuvimos una gráfica ROC que puede consultarse en la siguiente figura:



Con el objetivo de poder calcular una sensibilidad y una especificidad de nuestro modelo predictivo, creamos una tabla de 2x2 que compara los resultados reales observados en relación con aquellos predichos por nuestra ecuación.

La representación gráfica de la tabla es la siguiente (Tabla 13), donde las filas representan los valores observados en nuestros pacientes y las columnas aquellos valores predictivos que se obtienen a partir de nuestra ecuación.

Tabla de clasificación ^a

OBSERVADO		PRONOSTICADO		
		Predicción de éxito en la terapia		Porcentaje correcto
		Fracaso terapéutico (fuma al año)	Éxito de la terapia (no fuma al año)	
Predicción de éxito en la terapia	Fracaso terapéutico (fuma al año)	61	13	82,4
	Éxito de la terapia (no fuma al año)	13	63	82,9
Porcentaje global				82,7

a. El valor de corte es 0.500

Tabla 13

Esto permite definir que nuestro modelo presenta una sensibilidad del 82.89%, con unos IC del 95% entre 74.43 y 91.36%. La especificidad es del 82.43%, con un IC del 95% entre 73.76 y 91.10%.

Finalmente, la obtención de una fórmula de regresión logística nos permite predefinir un porcentaje de éxito de la terapia, concreto para cada paciente, en función de las variables anteriormente citadas. La Tabla 14 recoge los diferentes porcentajes de éxito en función de todas las combinaciones posibles de las variables, ordenados de mayor probabilidad de éxito a menor. Debido a que el FEF25-75% es una variable cuantitativa, y por tanto, las posibles combinaciones serían infinitas, se ha optado por tratar esta variable como binaria, usando los dos valores extremos hallados (59 en el caso de los que tuvieron éxito y 71 en el caso de los que fracasaron).

FEF25-75	Deprimido	Ansioso	EPOC	Fuma 7 días	% éxito
59	Sí	Sí	No	No	96,1%
71	Sí	Sí	No	No	92,1%
59	No	Sí	No	No	87,8%
71	No	Sí	No	No	77,0%
59	Sí	Sí	No	Sí	72,4%
59	Sí	Sí	Sí	No	69,9%
71	Sí	Sí	No	Sí	55,1%
71	Sí	Sí	Sí	No	52,0%
59	No	Sí	No	Sí	43,1%
59	No	Sí	Sí	No	40,1%
71	No	Sí	No	Sí	26,1%
71	No	Sí	Sí	No	23,8%
59	Sí	Sí	Sí	Sí	19,7%
59	Sí	No	No	No	18,5%
71	Sí	Sí	Sí	Sí	10,2%
71	Sí	No	No	No	9,6%
59	No	Sí	Sí	Sí	6,6%
59	No	No	No	No	6,2%
71	No	Sí	Sí	Sí	3,2%
71	No	No	No	No	3,0%
59	Sí	No	No	Sí	2,3%
59	Sí	No	Sí	No	2,1%
71	Sí	No	No	Sí	1,1%
71	Sí	No	Sí	No	1,0%
59	No	No	No	Sí	0,7%
59	No	No	Sí	No	0,6%
71	No	No	No	Sí	0,3%
71	No	No	Sí	No	0,3%
59	Sí	No	Sí	Sí	0,2%
71	Sí	No	Sí	Sí	0,1%
59	No	No	Sí	Sí	0,1%
71	No	No	Sí	Sí	0,0%

Tabla 14

6 DISCUSIÓN

El tabaquismo, constituye en el mundo desarrollado, la principal causa prevenible de muerte y discapacidad, siendo el agente causal directo de diferentes patologías, tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón, otros cánceres y enfermedades respiratorias (122, 123). Anualmente, el tabaquismo se asocia como mínimo a 430.000 fallecimientos en Estados Unidos, al tiempo que las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco comportan un aumento de costes significativos (124). Las previsiones muestran que el tabaquismo producirá alrededor de 10 millones de muertes al año en todo el mundo hacia el año 2025 (123). La deshabituación tabáquica comporta importantes beneficios sanitarios (123, 126), aunque cabe esperar que tan sólo un 5% de las personas que dejan de fumar sin ningún tipo de ayuda continúe la abstinencia después de un año de seguimiento (127).

Antes de la introducción del tratamiento sustitutivo con nicotina en la década de los 80, el condicionamiento conductual y el consejo antitabaco eran los principales recursos con que los médicos contaban para el tratamiento de la adicción a la nicotina (128). Se ha comprobado que el asesoramiento colectivo e individual mejora las tasas de abandono del tabaco si se compara con la ausencia de intervención (129). Las directrices publicadas antes de disponer del Bupropión recomendaban combinar la terapia de sustitución de

nicotina (TSN) con el asesoramiento para dejar de fumar (129), siendo estos tratamientos coste-efectivos en comparación con la mayoría de otras intervenciones médicas estudiadas; de las terapias de sustitución nicotínica, los parches de nicotina parecen asociarse a un mejor cumplimiento por parte del paciente y a un menor número de acontecimientos adversos (129, 130).

Sin embargo, existe la posibilidad de emplear tratamientos de deshabituación tabáquica que no utilicen nicotina. Al menos un 70% de los pacientes, no son capaces de dejar de fumar al utilizar el mejor tratamiento de sustitución nicotínica junto con la terapia conductual y muchos de ellos rechazan el uso de una terapia que contenga nicotina por razones tales como el temor en desarrollar más dependencia (131). Además, los pacientes que son incapaces de abandonar el tabaco con una terapia de sustitución nicotínica tienen escasas posibilidades de hacerlo con otros diferentes sustitutivos de nicotina, en cuyo caso debería contemplarse un tratamiento con Bupropion (132, 133).

Actualmente el Bupropion, es la única opción terapéutica no nicotínica con eficacia demostrada en la deshabituación tabáquica, recomendándose su uso en guías de salud pública, como por ejemplo la británica (134), la cual cosa hace que su uso sea cada vez más frecuente. Pero cuando se habla de un fármaco no sólo hay que hacerlo en términos de eficacia, es importante también su seguridad: en un análisis farmacocinético y farmacodinámico

(135), se emplearon análisis de regresión logística para evaluar el papel de la dosis, las concentraciones de Bupropion o sus metabolitos (hidroxibupropion, threo-amino alcohol y eritro-amino alcohol) y las características del paciente sobre la eficacia y la seguridad. Al dato ya conocido de que la eficacia estaba en relación a la dosis empleada, se extrajeron otros datos de interés: conforme aumenta el número basal de cigarrillos fumados por día, disminuía la probabilidad de abandonar el tabaco, independientemente del tipo de tratamiento y que la ansiedad estaba inversamente relacionada con las concentraciones estables predichas, lo que sugiere un efecto positivo del fármaco sobre este síntoma de abstinencia.

Otro dato interesante que debe ser considerado antes de iniciar una terapia, es el de conocer su coste/beneficio: al analizar los costes de un tratamiento de deshabituación tabáquica, comparando Bupropion, TSN y la combinación de ambos, siempre en relación a placebo, en un modelo que considera la efectividad del tratamiento al año, el coste del tratamiento, el coste de la pérdida de horas de trabajo y el coste de la visita en sí misma; se llega a la conclusión que Bupropion, es el fármaco con mejor relación coste/beneficio después de un año de seguimiento, produciendo un ahorro neto de 388 € en relación a los 26 € del tratamiento sólo con TSN o a los 178 € de ahorro con la terapia combinada (136).

Por lo tanto el Bupropion es un fármaco eficaz, seguro y con una buena relación coste/beneficio. A pesar de ello es un fármaco caro (150 € por 8 semanas de tratamiento) y no exento de efectos secundarios, motivo por el cual debería de ser utilizado con las máximas garantías de éxito. El objetivo de nuestro trabajo ha sido exactamente este, el de poder definir que tipo de paciente puede ser a priori el mejor respondedor, es decir aquel que dejará de fumar. Al analizar la literatura existen multitud de trabajos que intentan desarrollar diferentes modelos predictivos, los cuales pueden ser diferenciados en dos grandes grupos: aquellos que describen las características inherentes del fumador y aquellos que se basan en el tratamiento deshabituador utilizado.

6.1 MODELOS PREDICTIVOS EN BASE A LA TIPOLOGÍA DEL FUMADOR

Se trata de los primeros modelos predictivos, realizados incluso antes de la aparición de la TSN. Recogen las características de los fumadores que han dejado de serlo, independientemente del tratamiento utilizado. Desde el punto de vista metodológico presentan graves deficiencias: la recogida de datos no se efectúa con una entrevista personal, utilizándose la llamada telefónica o la encuesta enviada por correo, además no suele confirmarse la veracidad de la

condición de ex-fumador, al no determinarse ni los metabolitos de nicotina ni el CO espirado.

Richmond et al (137), describen las características de un grupo de 100 pacientes antes de iniciar la deshabituación tabáquica, fase que definen como “pre-tratamiento”. El análisis multivariante demuestra 6 variables con significación estadística: tener una baja dependencia a la nicotina, moverse en un entorno social libre de humo, no ser portador de una patología asociada al tabaco, tener una alta expectación en querer dejar el tabaco, no estar preocupado por aumentar de peso y reconocer al médico como la persona adecuada en aconsejarle en dejar de fumar. Dichas variables presentan un valor predictivo del 73% después de seis meses de seguimiento. Pederson (138), casi simultáneamente, describe otro modelo, más simple, con una alta especificidad, del 94%, pero muy poco sensible (46%). En él sólo dos variables pueden identificar fumadores susceptibles de dejar de serlo: haber abandonado el tabaco en un corto periodo de tiempo (no se define como de corto debe de ser dicho periodo) y tener poca adicción al tabaco. Coombs et al (139), intentan conocer si las variables socio-demográficas (sexo, raza, edad, status económico, educación etc.) pueden influir en la deshabituación tabáquica. No encuentra ninguna de estas variables con significación estadística, excepto la edad: cuantos más años tiene el paciente, la

probabilidad de dejar de fumar es mayor. Quizá el trabajo más interesante es el de Richmond et al (140): desarrolla un modelo predictivo basado en 5 características del paciente, obtenidas mediante un análisis multivariante: la edad, la motivación, la dependencia según el test de Fagerström, la convivencia o no con otros fumadores y el status socioeconómico. A cada característica se le asigna una puntuación, según la cual puede afirmar con una seguridad del 76% cual será el fumador que dejará de fumar y aquel que no, siempre después de un año de seguimiento. Contrariamente a lo descrito en los anteriores trabajos, Matheny et al (141), no encuentra diferencias de género a la hora de valorar la deshabituación tabáquica, además de identificar, sorprendentemente, los mayores rangos de deshabituación tabáquica precisamente en aquellos fumadores que fuman un mayor número de cigarrillos y con un contenido más alto en alquitrán.

6.2 *MODELOS PREDICTIVOS Y TRATAMIENTO CON TSN*

Al valorar modelos predictivos asociados al tratamiento con terapia sustitutiva de nicotina, quizá los trabajos más interesantes son el de Gourlay et al (142) y el de Monsó et al (143) . En el primero se efectúa un análisis de regresión logística a un total de 1481 pacientes, seguidos durante 6 meses, tratados con parches de nicotina durante 12 semanas y con un éxito de tratamiento del

21,3%. Los autores, concluyen que tener más de 40 años, el género masculino, vivir en pareja, presentar un alto grado de motivación y no estar preocupado por el aumento de peso, son los factores más importante a la hora de predecir el éxito de la terapia. Se describen también los factores que son pronósticos negativos, es decir de fracaso del tratamiento, tales como tener antecedentes recientes de haber fumado marihuana o el de fumar más de tres cigarrillos durante la primera semana de tratamiento, este último dato había sido ya descrito en otro estudio retrospectivo realizado con fumadores de edad avanzada (144).

En el trabajo de Monsó et al, forma parte de un estudio multicéntrico europeo (Estudio CEASE), donde se valora la eficacia de la TSN con parches de 16 horas, en relación a un grupo placebo, sobre un total de 3575 fumadores y después de un año de seguimiento. Se realiza un análisis de regresión logística, el cual identifica como factores predictivos de éxito de tratamiento ser de hombre, con una edad mayor de 40 años y incluye un factor predictivo de índole socioeconómica: aquellos pacientes, propietarios de su vivienda y que permanecen largos periodos de tiempo en sus casas, tienen un mayor número de probabilidades para abandonar su hábito tabáquico.

Razavi et al (145) intentan valorar si existen unas variable predictivas asociadas al tratamiento con TSN y otras que pudieran ser consecuencia del

posterior seguimiento. Para ello un grupo de 1000 pacientes fumadores, fueron tratados con TSN durante 2 meses y posteriormente randomizados en tres grupos con seguimiento distintos: un grupo que no fue controlado durante todo el tiempo que duró el estudio (grupo control), un grupo que seguía controles periódicos liderados por antiguos fumadores y finalmente un grupo controlado por psicólogos especializados. Después de un año de seguimiento, no se observaron diferencias significativas del índice de deshabituación tabáquica en los tres grupos. Sin embargo en el análisis multivariante, realizado antes de la randomización, describe como factores de predictivos de éxito de tratamiento, el pertenecer a una familia de no-fumadores, ser del género hombre, tener unas necesidades bajas de nicotina (valorado en mg por día) y tener un buen ajuste psicológico, datos que pueden sobreponerse a los descritos anteriormente por Gourlay. Finalmente Kenford et al (146), demuestran que la abstinencia completa de tabaco durante las dos primeras semanas después de lo que denominan “fecha prevista para el abandono”, daba como resultado mayores tasas de éxito en comparación a los pacientes que habían fumado durante este periodo, aunque sólo fuese una única calada.

6.3 *MODELOS PREDICTIVOS Y TRATAMIENTO CON BUPROPION*

En lo que a modelos predictivos con Bupropion se refiere, el trabajo de Dale et al (147) es sin lugar a dudas el más sólido e interesante. En él se intentan identificar cuales son las características de los fumadores capaces de predecir con mayor o menor sensibilidad el éxito de la terapia, utilizando siempre Bupropion como tratamiento deshabitador. Se trata de un estudio multicéntrico, donde se incluyen a más de 600 pacientes, los cuales serán tratados durante 7 semanas con Bupropion. Para identificar los factores de predicción, fueron utilizadas las técnicas de regresión logística, una vez finalizada la fase de medicación. El análisis unifactorial identificó los siguientes factores predictivos: la dosis de Bupropion utilizada, la edad avanzada, el menor número de cigarrillos fumados al día, el menor grado de dependencia a la nicotina (valorada según el Test de Fagerström), el máximo tiempo de abstinencia tabáquica en un intento previo, siendo este o menor de 24 horas o mayor de 4 semanas, ausencia de otros fumadores en el domicilio y el mayor número de intentos previos. Posteriormente, al realizar el análisis multivariante, utilizando como candidatas únicamente aquellas variables con una $p < 0,10$, los autores concluían su trabajo que el Bupropion era un tratamiento eficaz para dejar de fumar, independientemente de la dosis

utilizada, siendo las variables “menor tasa de tabaquismo”, “sexo masculino” y “periodos breves (menos de 24 horas) o largos (más de 4 semanas) de abstinencia con intentos previos en dejar de fumar”, aquellas que podían predecir los mejores resultados. En el mismo trabajo los autores identifican que, el mantenerse absolutamente abstinentes dos semanas después de haber iniciado el tratamiento deshabitador con Buopropion, era el factor predictivo más importante de seguir abstinentes a largo plazo.

En un trabajo similar, Sampablo et al (148), utilizando conjuntamente TSN y Bupropion, confirman un índice de deshabitación tabáquica después de un año de seguimiento del 59,1%, encontrando como variable predictivas de éxito en el análisis multivariante la ausencia de historia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la abstinencia absoluta de tabaco durante la primera semana de tratamiento.

6.4 LAS VARIABLES DEL MODELO PREDICTIVO

Al desarrollar nuestro modelo predictivo, llegamos a la conclusión de que se compone por cinco distintas variables: dos de ámbito psicológico (ansiedad y depresión), dos clínicas (ser EPOC y fumar durante la primera semana de tratamiento) y una funcional (el FEF25-75%), las cuales además presentan un

“peso específico” distinto, permitiendo así desarrollar una ecuación predictiva.

Al analizar las variables psicológicas en el modelo predictivo que proponemos, la variable “ansiedad” es aquella que presenta un mayor peso específico. Hace más de 20 años que han sido descritos los síntomas ansiosos debidos al síndrome de abstinencia. Este hecho planteó el uso de fármacos ansiolíticos como terapia eficaz para dejar de fumar, a pesar de que actualmente no existen evidencias científicas de su eficacia a largo plazo (71). Sampablo et al (149), ya describen que los pacientes ansiosos responden mejor al tratamiento con Bupropion. En su trabajo demuestran que, después de tres y seis meses de haber iniciado la terapia de deshabituación con dicho fármaco, aquellos pacientes que siguen sin fumar son precisamente los que presentan unas puntuaciones más elevadas (según el Test de HADS) y con significación estadística ($p = 0,017$) para la variable “ansiedad” y en relación a los que no dejaron de fumar. La interpretación de estos datos, puede ser dificultosa, sin embargo se postula que ciertas dosis de ansiedad permitirían al individuo estar en situación permanente de alerta y pendiente de su actual situación de deshabituación nicotínica, la cual cosa le serviría para mantenerse firme en su decisión de no fumar. Es importante recordar en este punto, de que al hablar de “ansiedad”, estamos hablando de un trastorno

ligero de la personalidad, donde, según la teoría psicoanalítica, se rompe sólo parcialmente la armonía que establece el individuo entre sus exigencias internas y el mundo externo; diferenciándolo claramente de la denominada “Neurosis de Ansiedad”, donde se produce una conducta destructiva hacia el individuo y el funcionamiento de la persona se vuelve distorsionado o restringido.

Al analizar la otra variable psicológica, apreciamos que existe una relación evidente entre tabaquismo y depresión, que implica mecanismos neurobioquímicos similares. Esta relación, ha sido descrita por varios autores: Kandel et al (150), asocian los síntomas depresivos en adolescentes de edades comprendidas entre 15 y 16 años con su posterior estado de fumadores activos nueve años después o Glassman et al (151) que identifican una incidencia elevada de fumadores con trastornos depresivos. Los mismos autores describen que aquellos fumadores con trastornos depresivos, al abandonar su hábito tabáquico y durante los primeros seis meses de la abstinencia, tienen un mayor riesgo de desarrollar un cuadro de depresión mayor (152), riesgo que incluso puede aparecer si el fumador sigue un tratamiento deshabitador con Bupropion (89). Además los pacientes con trastornos depresivos presentan una mayor dificultad en dejar de fumar sin ningún tipo de ayuda (153). Parece, por lo tanto, que los pacientes con historia de depresión,

deberían de tener una mayor dificultad en poder abandonar su hábito tabáquico. Sin embargo, no hay que olvidar que el Bupropion, con su acción de bloqueo neuronal de la recaptación de dopamina y noradrenalina (no modifica la recaptación de serotonina) posee unos evidentes efectos antidepresivos. Hayford et al (154), se plantean si el estado depresivo, puede tener algún papel en la deshabituiación tabáquica al utilizar el Bupropion como único tratamiento farmacológico. Sus conclusiones son justamente todo lo contrario: la eficacia del Bupropion es independiente de que exista una historia anterior de depresión. Nuestros resultados no sólo confirman este dato, además aportan algo nuevo: el tener un rasgo depresivo en la personalidad, se comporta como índice predictivo de éxito del tratamiento con Bupropion. No podemos explicar de una manera experimental este resultado, sin embargo pensamos, que los dos efectos conocidos (el antidepresivo y el deshabitador tabáquico) actuarían de manera sinérgica y complementaria, con lo cual al tratar el primero se potenciaría el segundo y viceversa.

Dentro de las variables clínicas, observamos que aquellos pacientes que son portadores de EPOC presentan una mayor dificultad en dejar de fumar. Este dato es de particular importancia, por la relación que existe entre tabaquismo activo y la etiopatogenia de la EPOC, siendo la deshabitación tabáquica la

única medida efectiva para reducir la pérdida de función pulmonar, independientemente de la gravedad con que esta se encuentre afecta (155). En un reciente estudio epidemiológico (156), se describe al paciente EPOC como un fumador que presenta un elevado consumo de cigarrillos, con una elevada dependencia por la nicotina y con niveles mayores de CO espirado, lo que hace pensar que su patrón de comportamiento como fumador sea diferente, al tener una mayor dependencia física que dificultaría la respuesta a los diferentes tratamientos deshabituadores (157), datos que se asemejan a los descritos por nosotros. Sin embargo, a pesar que la variable EPOC actúe como un factor predictivo negativo, Tashkin et al (158) demuestran que el tratamiento con Bupropion en EPOC leves-moderados, disminuye de manera significativa el padecimiento del síndrome de abstinencia, principal causa de recaídas durante la fase de deshabituación tabáquica, encontrando una tasa de abstinencia entre los EPOC tratados, que es casi el doble en relación a los fumadores que reciben placebo, dato concordante con los estudios realizados en sujetos fumadores sanos (87), recomendándose por lo tanto su uso en este sector de pacientes.

La otra variable clínica, de significancia relevante, es aquella que valora si el fumador consigue no fumar absolutamente nada durante la primera semana de tratamiento. Este dato no es nuevo, pues ya había sido descrito anteriormente

por otros autores (142, 146, 147): la abstinencia absoluta durante las primeras semanas de tratamiento es un buen índice predictivo de éxito, independientemente del tratamiento deshabitador que sea utilizado y de su dosis. Es evidente que durante los primeros días de la deshabitación tabáquica, cambian muchos patrones de conducta del fumador, algunos modulados por la deprivación nicotínica y otros por la inercia de la mecánica gestual. Si el fumador consigue mantenerse sin fumar durante esta época, que podríamos definir como “difícil”, lo que está realmente demostrando es su disposición para dejar de fumar. Pero, ¿cómo se pueden aplicar estos datos a nuestros pacientes? Si la abstinencia absoluta de tabaco, una vez pasada la primera semana de tratamiento, es un indicador fiable de continuar sin fumar, quizás deberíamos considerar en ofrecer al fumador y durante este periodo de tiempo, un apoyo intensivo, que podría consistir en llamadas telefónicas o visitas de seguimiento más frecuentes y en un tratamiento conductual más intensivo (147).

La última variable de nuestro modelo, es la variable espirométrica “FEF 25-75%”, la cual se determina localizando en la curva volumen-tiempo, los puntos correspondientes al 25 y al 75% de la capacidad vital forzada (FVC) y uniéndolos luego mediante una línea recta, cuya pendiente representa la tasa media del flujo aéreo en la porción media de la FVC, comportándose como un

índice de la obstrucción de la vía aérea pequeña: los pacientes con obstrucción de la vía aérea, presentan un mayor tiempo en la maniobra de espiración forzada, reduciéndose los valores del FEF 25-75%.

En nuestro trabajo, observamos que los valores bajos del FEF 25-75%, a pesar de tener un mínimo peso específico en nuestra ecuación, se comportan como factores predictivos positivos: los fumadores con valores bajos de FEF 25-75%, tiene más posibilidades de dejar de fumar de aquellos fumadores con valores altos. Nos resulta dificultoso poder explicar este hecho, habida cuenta de la escasa relevancia que tiene este índice en la valoración clínica del paciente. Quizá una posible explicación sería la siguiente: los pacientes cuando eran sometidos al estudio funcional respiratorio, eran puntualmente informados de sus valores espirométricos, tomando mayor relevancia aquellos valores del FEF 25-75% que se apartaban de la normalidad. Durante los posteriores controles, si existían mejorías, también eran comunicadas al paciente, de tal manera que quizás el FEF 25-75% se comportaría como un elemento de refuerzo positivo, de la misma forma que discretas reducciones del peso ayudan a los pacientes obesos a seguir con su dieta hipocalórica. Por todo ello pensamos el FEF 25-75% de baja puntuación, se comporta como un factor predictivo de éxito, no por tener valores pequeños en sí mismos, sino

porque al tener la posibilidad de aumentarlos al dejar de fumar, pueden ser usados como feed-back positivo para el paciente.

Segnan et al (159), apuntalan este dato al reconocer que los valores espirométricos podrían reforzar, en aquellos fumadores que quieren dejar de serlo, su decisión de dejar de fumar. En cambio Sippel et al (160), describen justo lo contrario, al no encontrar en la espirometría ningún argumento de motivación para dejar de fumar. Sin embargo nuestro modelo de análisis multivariante, siempre consideró el FEF 25-75% como elemento predictivo, no pudiendo ser eliminado sin que la ecuación predictiva perdiese sensibilidad y especificidad.

6.5 CONCLUSIONES

El Bupropion es un fármaco eficaz para abandonar el hábito tabáquico pero existen pacientes que son respondedores al tratamiento y otros que no. Existen un gran número de trabajos que intentan identificar cuales son aquellas variables con valores predictivos de éxito más sensibles, con el objetivo de poder pronosticar que fumadores dejarán de serlo y cuales seguirán fumando. Es evidente que la construcción del modelo depende de las variables escogidas “a priori”, es decir antes de realizar el análisis multivariante con regresión logística, motivo por el cual existen diferentes modelos descritos.

Las conclusiones que aportamos con el siguiente trabajo son las siguientes:

1. Un 50,7% de los pacientes tratados con Bupropion permanecen sin fumar después de un año de seguimiento.
2. En nuestro modelo, son cinco las variables que se identifican con poder predictivo, perteneciendo éstas a tres diferentes ámbitos del paciente: el psicológico (ansiedad y depresión), el clínico (no haber fumado nada durante la primera semana de tratamiento y no ser EPOC) y el funcional (FEF 25-75%), dando así una idea de homogeneidad, al abarcar diferentes aspectos que coexisten y que modulan la conducta del fumador.
3. El desarrollo de una ecuación, en base a las variables predictivas anteriormente descritas, permite calcular rápidamente, las posibilidades reales que tendrá nuestro paciente en poder abandonar el hábito tabáquico, siempre que este utilice como tratamiento deshabitador el Bupropion. El resultado de todo ello es poder optimizar recursos, cuantificados en función del tiempo y del coste del tratamiento.

7 FIGURAS

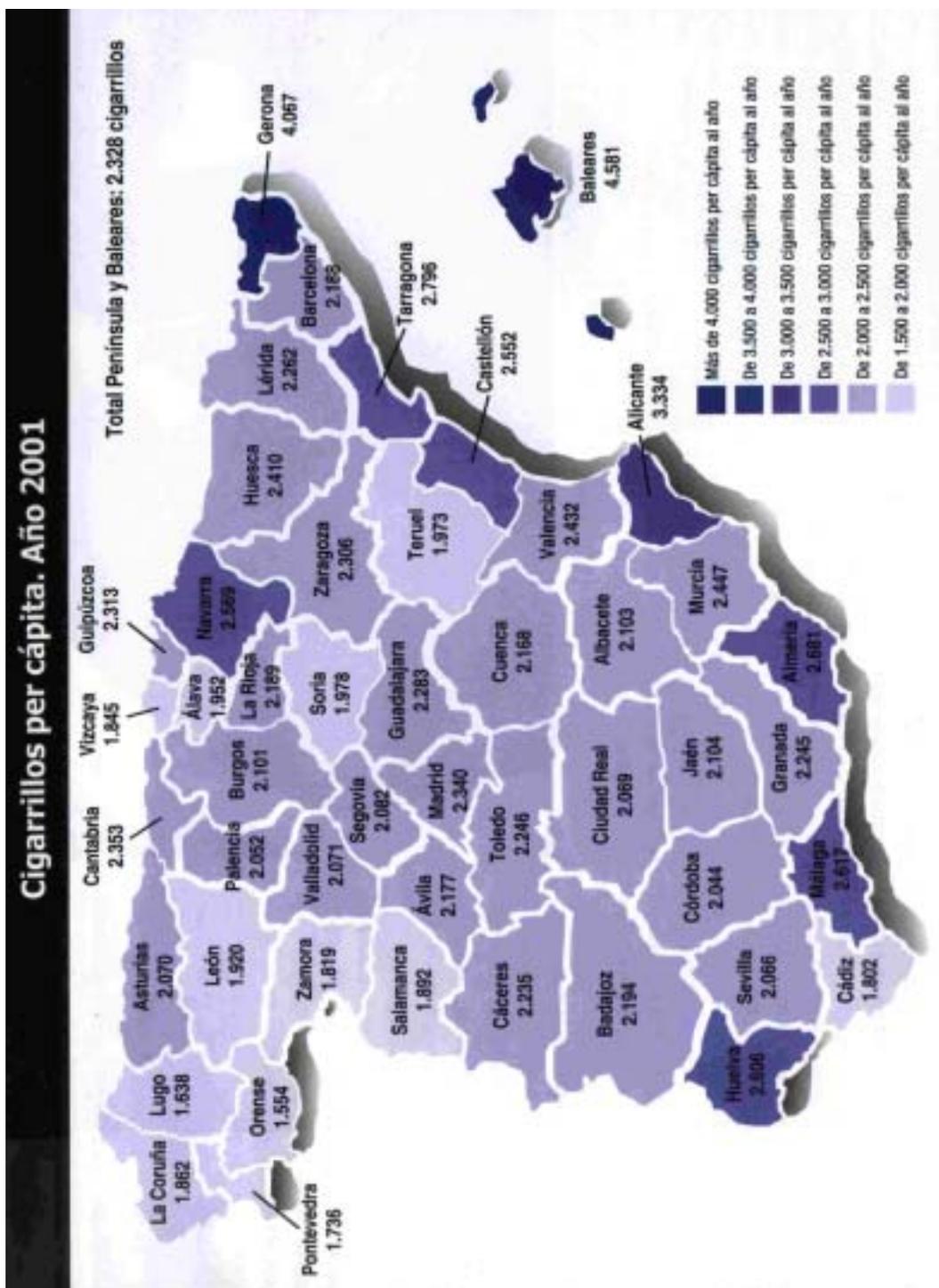


Figura 1

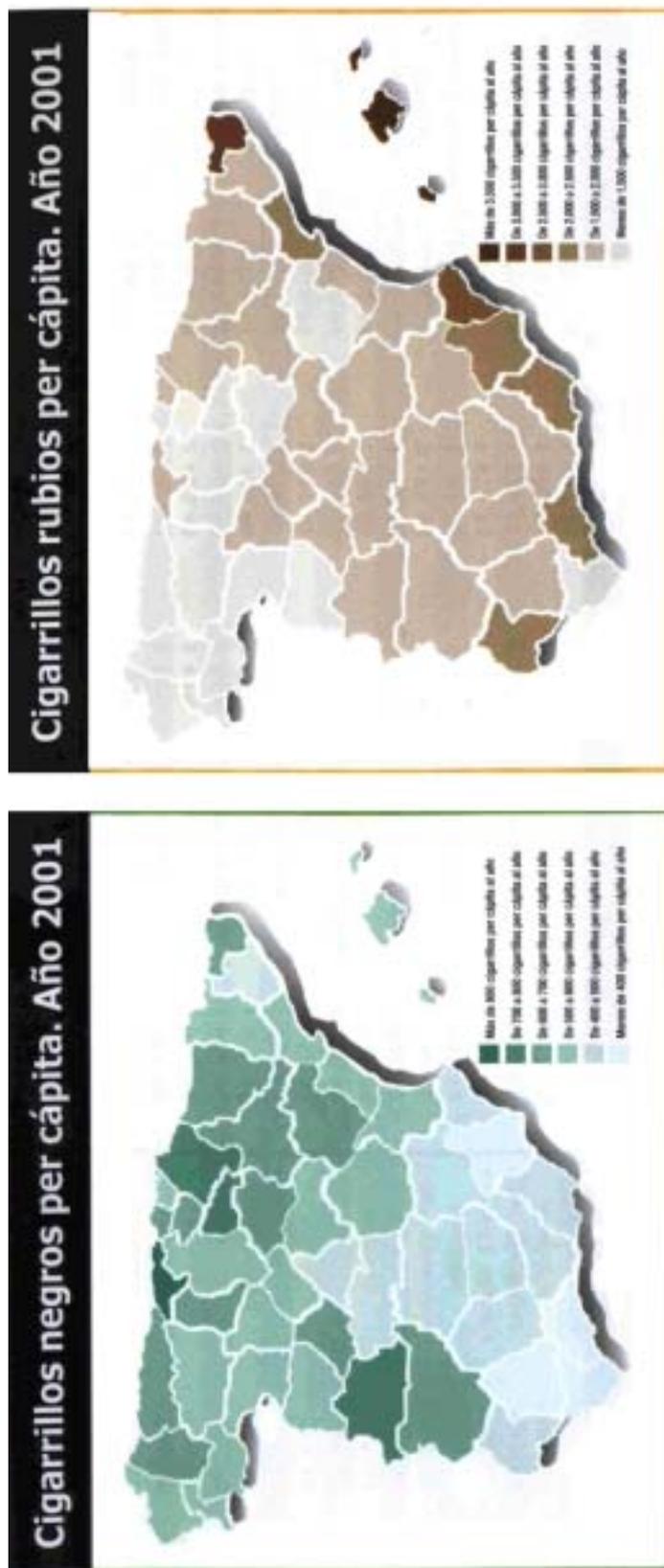


Figura 2

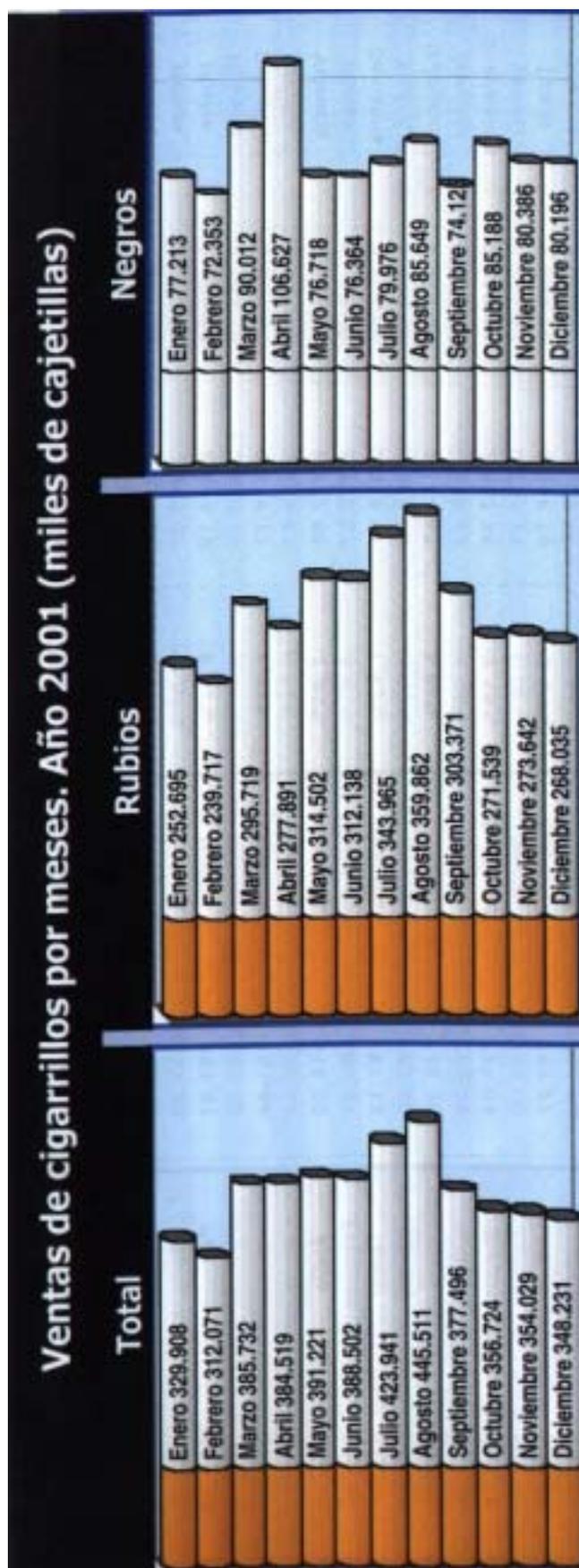


Figura 3

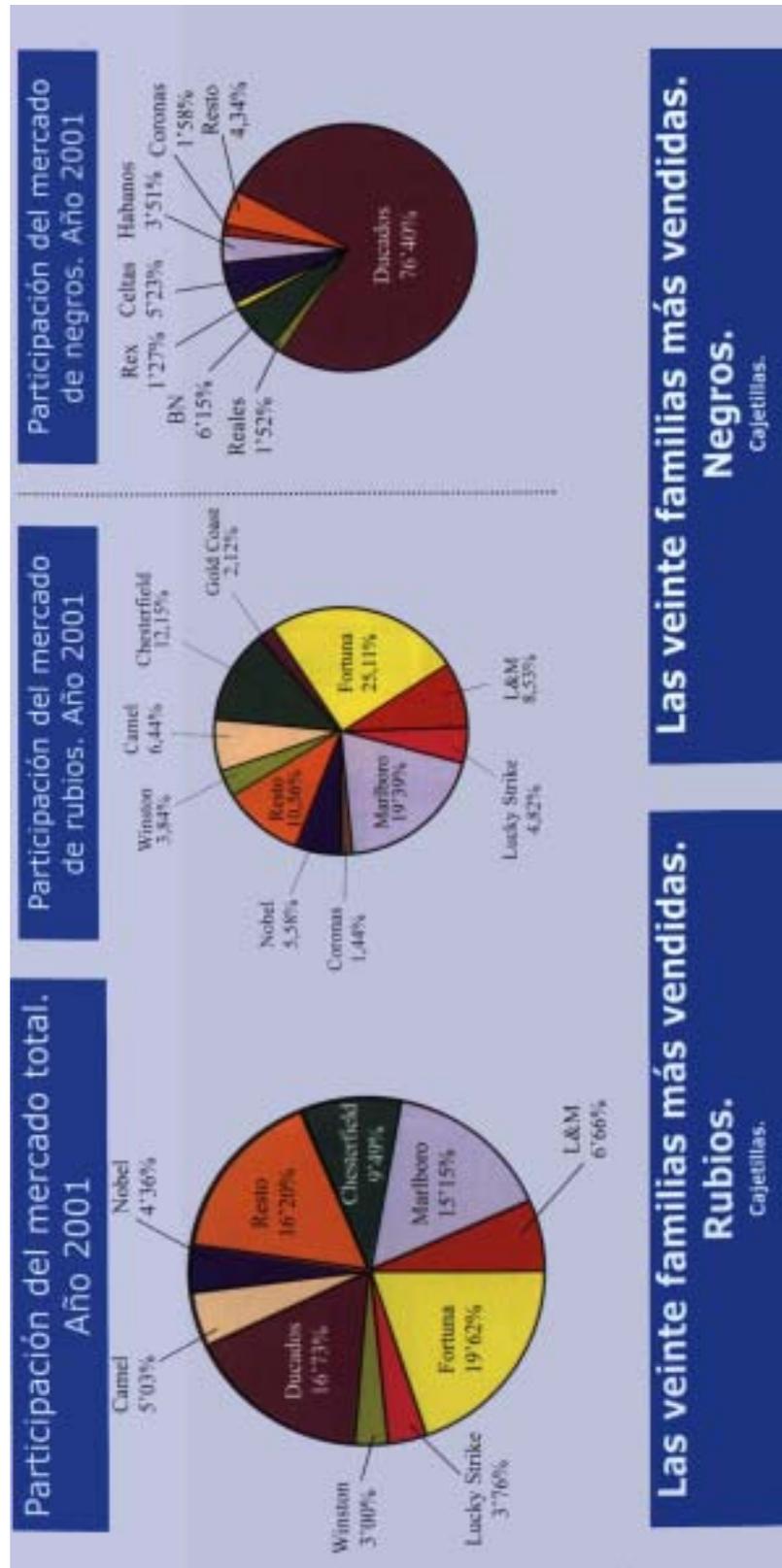


Figura 4

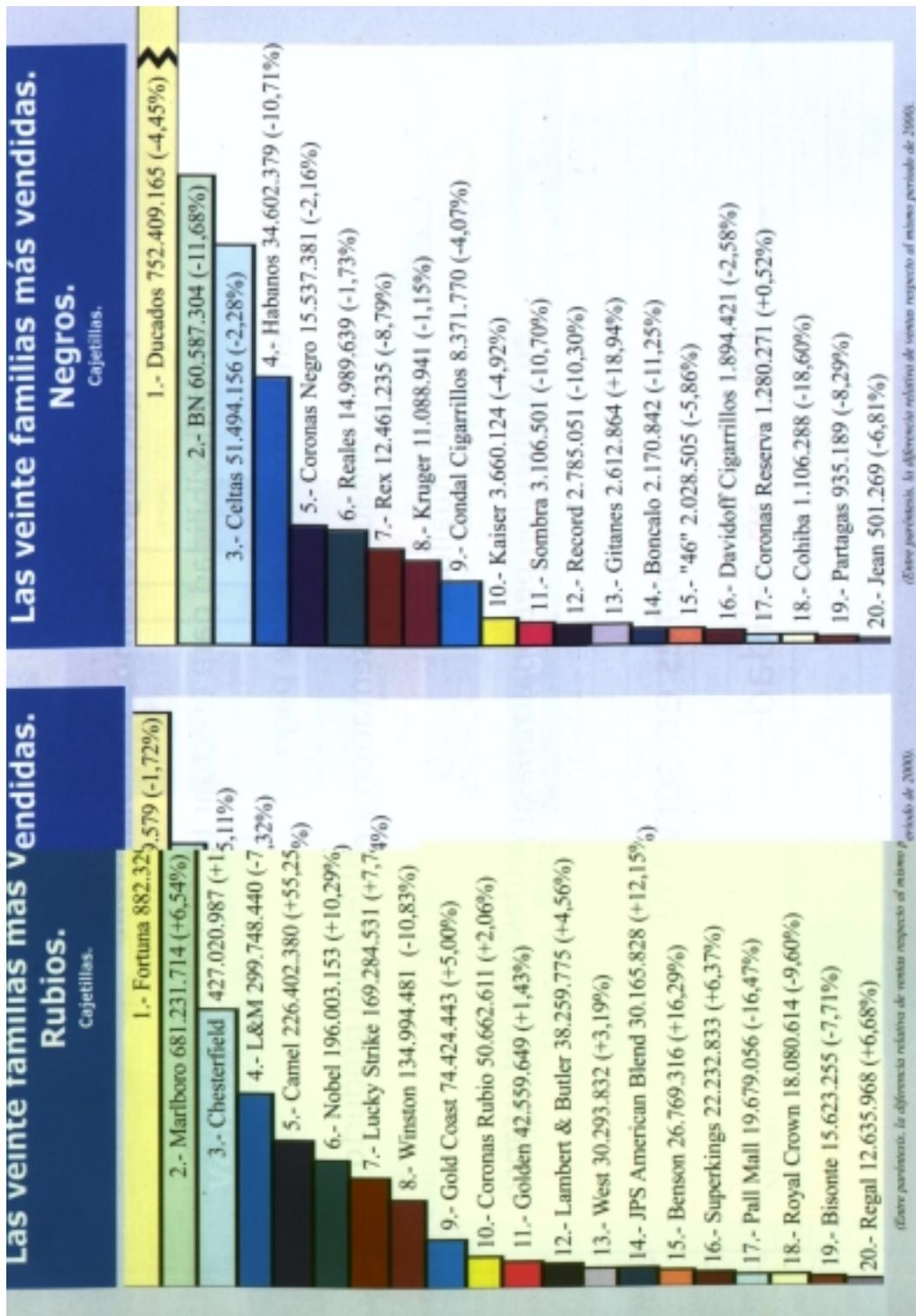


Figura 5

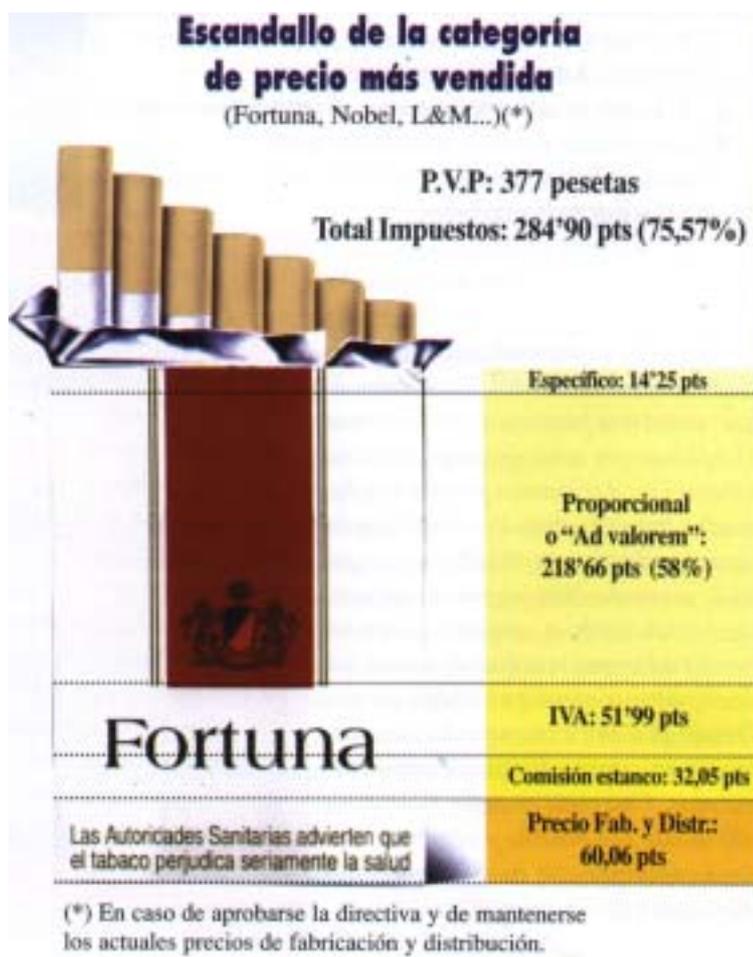


Figura 6

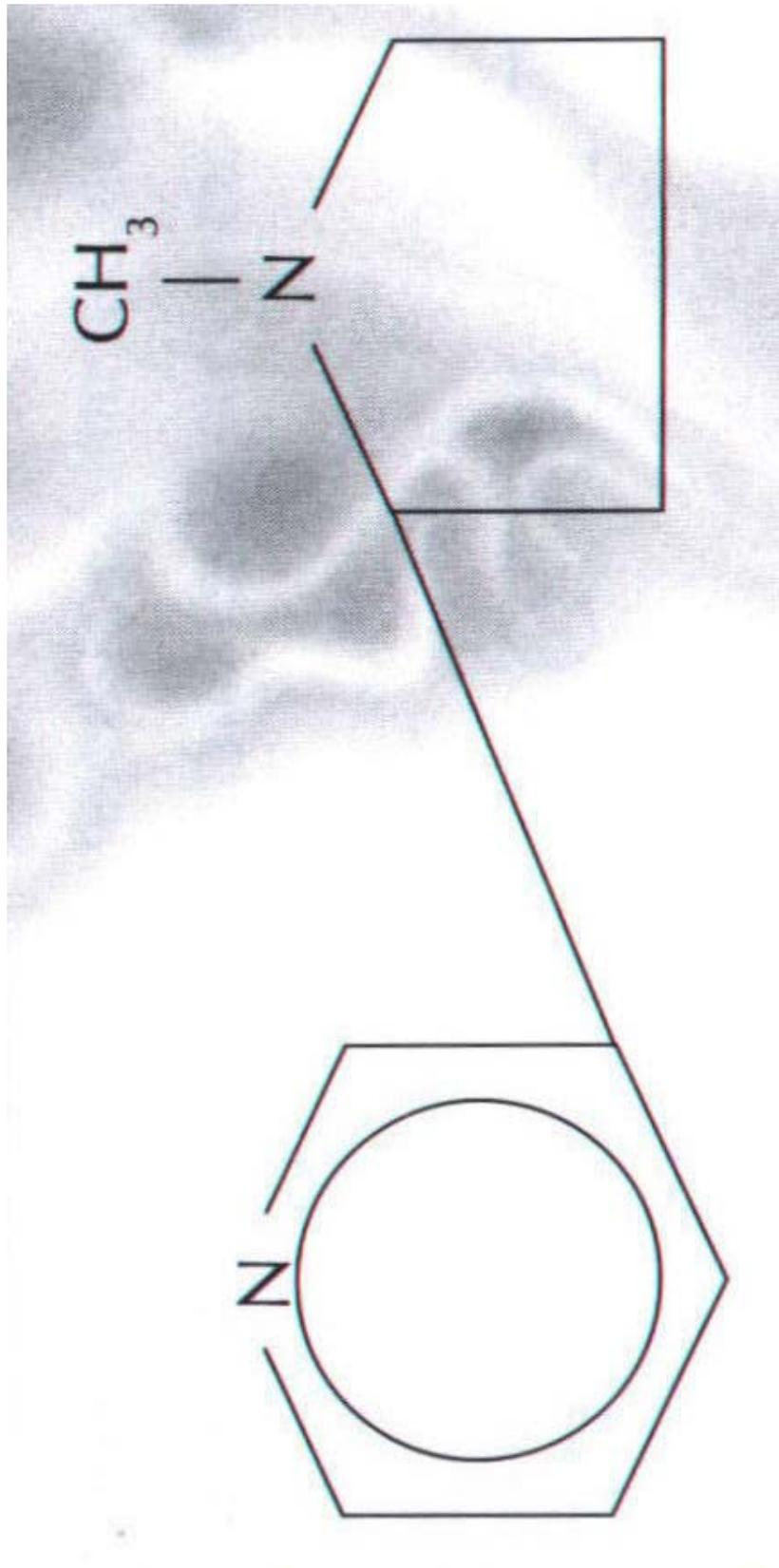


Figura 7: Estructura química de la nicotina

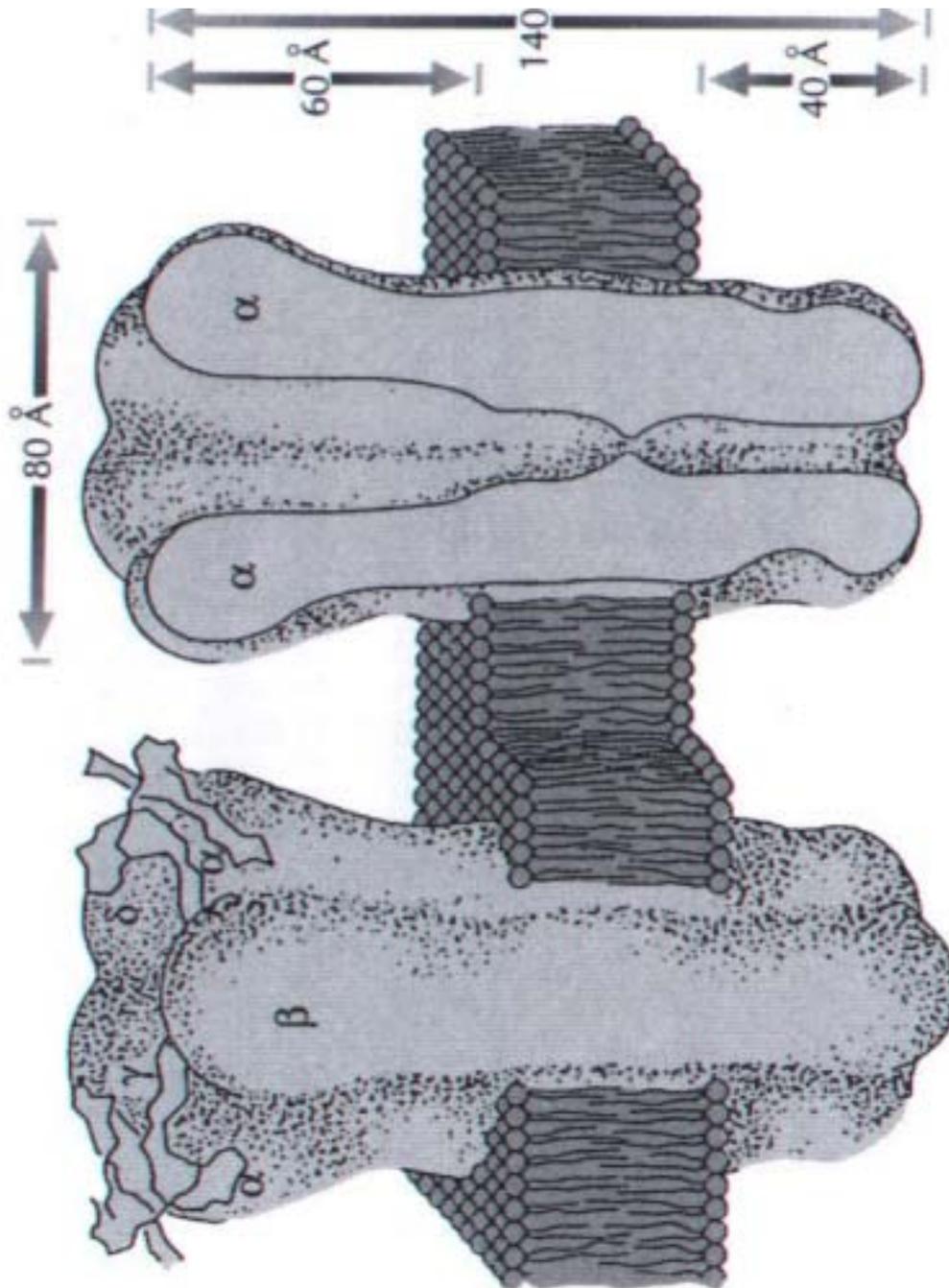


Figura 8: El receptor nicotínico

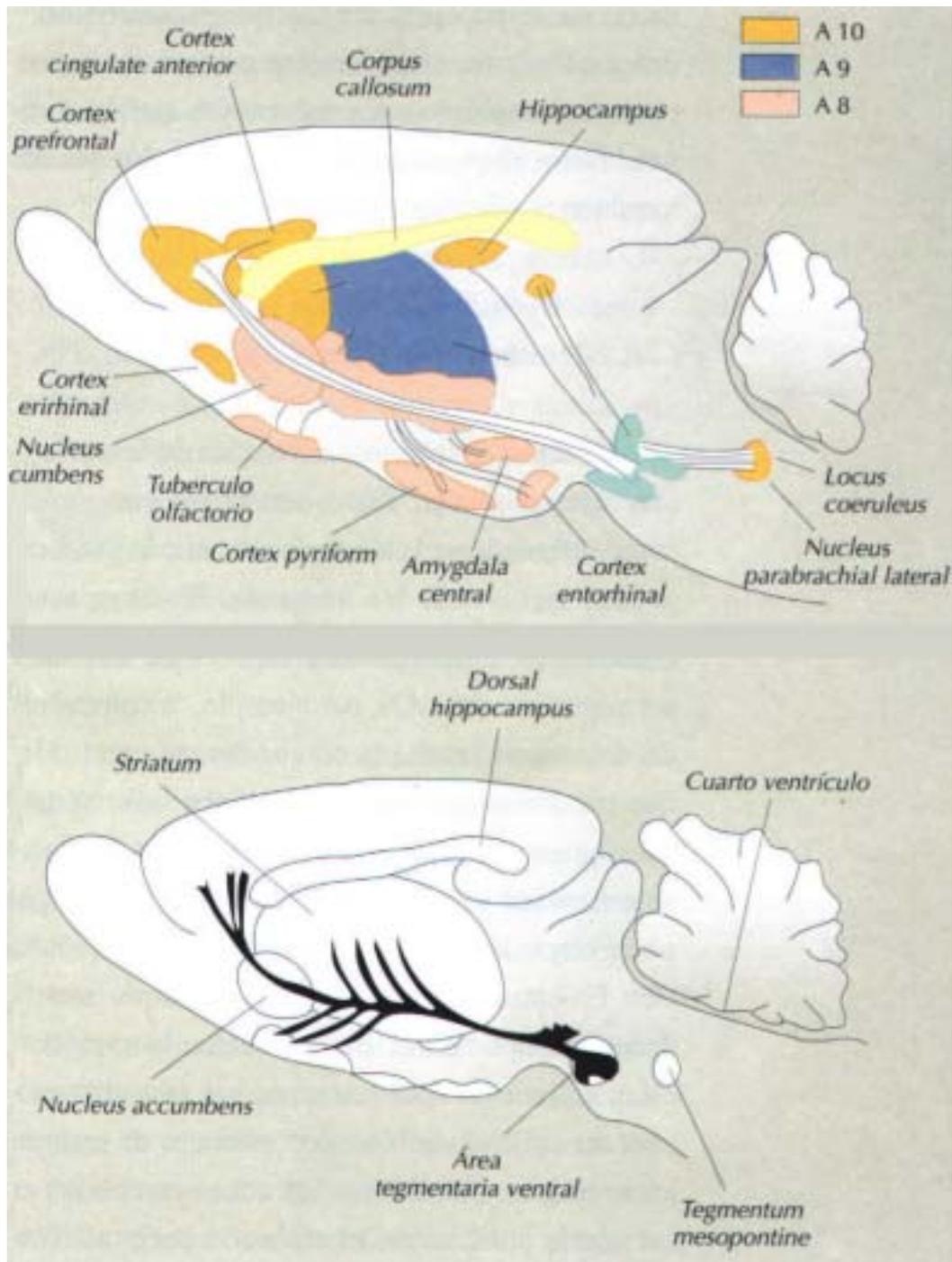


Figura 9: Las estructuras cerebrales implicadas en la dependencia nicotínica

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Colón C. Diario de a bordo. Madrid, Historia 16, 1991
2. Monardes N. La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales. Sevilla 1580.
3. Doll R, Hill A. Mortality in relation to smoking: ten years observations on male british doctors. Br Med J 1964; 1: 1399-1410.
4. Lopez A, Collishaw N, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco cfontrol 1994; 3: 242-247.
5. Estudio de los estilos de vida de la población adulta española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1992.
6. Encuesta nacional de salud de España 1993. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
7. Jimenez C, Masa J, Sobradillo V, Gabriel R, Miravittles M, Fernandez Fau L, Villasante C, Viejo J. Prevalencia y actitudes sobre el tabaquismo en población mayor de 40 años. Arch Bronconeumol 2000; 36: 241-244.
8. Radiografía del mercado de cigarrillos. El Fumador. Marzo 2002: 20-23

9. Estadísticas de ventas Enero-Diciembre 2001. *El Fumador*. Marzo 2002: 50.
10. Quién es quien en el mundo del tabaco: *El Fumador*. Diciembre 2001: 12.
11. Hoffman D, Djordjevic M, Hoffman I. The Changing cigarette. *Prev Med* 1997; 26: 427-434.
12. Balfour DJ. Neural mechanisms underlying nicotine dependence. *Addiction*; 1994; 89: 1419-1423.
13. Benowitz NL. Pharmacology aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318-1330.
14. Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction and smoking cessation. *J Psychoact Drugs* 1989; 21: 331-342.
15. Damaj M, Slemmer J, Carroll F, Martin B. Pharmacological characterization of nicotine's interaction with cocaine and cocaine analogs. *JPET* 1999; 289: 1229-1236.

16. American SP. Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Piasecki M, Newhouse PA (Eds). Nicotine in psychiatry American Psychiatric Press: Washington 2000: 83-107.
17. Karan LD, Rosecrans JA. Addictive capacity of nicotine. Piasecki M, Newhouse PA (Eds). Nicotine in psychiatry American Psychiatric Press: Washington 2000: 3-36.
18. Pointieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996; 382; 255-257.
19. Mongeau R, Blier P, De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev* 1997; 23: 145-195.
20. Court JA, Lloyd S, Thomas N, Piggott MA, Marshall EF, Morris CM, Lamb H, Perry RH, Johnson M, Perry EK. Dopamine and nicotine receptor binding and the levels of dopamine and homovanillic acid IN human brain related to tobacco use. *Neuroscience* 1998; 87:63-78.

21. Markou A, Kosten TR, Loob G. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 135-174.
22. Sembla J, Matakı C, Yamada S, Nankai M, Toru M. Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 389-391.
23. Salín-Pascual R, Rosas M, Jimenez A, Rivera B, Delgado V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in non-smoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 387-389.
24. Ressler K, Nemeroff C. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1219-1233.
25. Grupo de trabajo de tratamiento del tabaquismo SEPAR. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
26. Anderson J, Jorenby D, Scott W, Fiore M. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121: 932-941.

27. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. US Department of health and human services. Public Health Service Rockville. 2000.
28. Fiore M, Jorenby D, Schensky A. Smoking status as a new vital sign: effect on assessment and intervention in the patients who smoke. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 209-213.
29. Lillington G, Leonard C, Sachs D. Smoking cessation, techniques and benefits. *Clin Chest Med* 2000; 21 (1): 199-208.
30. Jimenez C, Barueco M, Carrión F, Cordovilla, Hernandez I, Martinez E. Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo. Resultados de un estudio multicéntrico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 433-436.
31. Schwartz JL. Methods for smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12: 737-753.
32. Silagy C. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane library, 2, 2001. Oxford: Update Software.

33. Han J, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 192-220.
34. Nutt D. Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 1996; 347: 31-36.
35. Waite N, Clough J. A single-blind, placebo-controlled trial of a simple acupuncture treatment in the smoking cessation. *Br J Gen Pract* 1998; 48 (433): 1487-1490.
36. Georgiou AJ, Spencer CP, Davies GK, Stamp J. Electrical stimulation therapy in the treatment of cigarette smoking. *J Subst Abuse* 1998; 10 (3): 265-274.
37. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994; 309: 107-111.
38. White A, Resch KL, Ernst E. Randomized trial acupuncture for nicotine withdrawal symptoms. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2251-2255.

39. He D, Medbo J, Hostmark A. Effect of acupuncture on smoking cessation or reduction: an 8-month and 5-year follow-up study. *Prev Med* 2001; 33 (5): 364-372.
40. Paola F. Acupuncture and nicotine withdrawal. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1256.
41. Lewith G. The treatment of tobacco addiction. *Comp Ther Med* 1995; 3: 142-145.
42. White A, Resch K, Ernst E. A meta-analysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob Control* 1999; 8: 393-397.
43. White A, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane library*, 2, 2001. Oxford: Update Software.
44. Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane library*, 2, 2001. Oxford: Update Software.

45. Stead L, Lancaster T. Group behavioural therapy programmes for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane library, 2, 2001. Oxford: Update Software.
46. American Psychiatric association. Practice guideline for treatment of patients with nicotine dependence. American Journal of Psychiatry. 1996; 153: 1-31.
47. Glasgow R, Lichtenstein E. Long term effects of behavioral smoking cessation interventions. Behavior Therapy 1987; 18: 297-324.
48. Lichtenstein E, Harris E, Birchler G, Wahl J, Schmahl DP. Comparison of rapid smoking, warm, smoky air and attention placebo in the modification of smoking behavior. J of Consulting and Clinical Psychology 1973; 40: 92-98.
49. Resnick JH. The control of smoking behavior by stimulus satiation. Behaviour Research and Therapy 1968; 6: 113-114.
50. Pederson LL, Scrimgeour W, Lefcoe N. Variables of hypnosis which are related to success in a smoking withdrawal program. Int J Clin Exp Hypn 1979; 27: 14-20.

51. Lambe R, Osier C, Franks P. A randomized controlled trial of hypnotherapy for smoking cessation. *J Fam Pract* 1986; 22: 61-65.
52. Williams JM, hall DW. Use of single session hypnosis for smoking cessation. *Addict Behav* 1988; 13: 205-208.
53. Lores L, Monsó E, Rosell A, Badorrey I, Sampablo Lauro I. ¿Nos mienten los enfermos controlados en un dispensario de neumología respecto a su hábito tabáquico? *Arch bronconeumol* 1999; 35: 219-222.
54. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1933-1941.
55. Abbot NC, Stead LF, White AR, barnes J, Ernest E. Hypnotherapy for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2001, 2. Oxford : Update Software.
56. Morrow R, nepps P, McIntosh M. Silver acetate mouth spray as an aid in smoking cessation: results of a double-blind trial. *J Am Board Fam Prac* 1993; 6: 353-354.

57. Hymowitz N, Eckholdt H. Effects of a 2.5 mg silver acetate lozenge on initial and long term smoking cessation. *Prev Med* 1996; 25: 537-546.
58. Jensen E, Schmidt E, Pedersen B. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. *Psychopharmacology* 1991; 104: 470-474.
59. Hao W, Young D. Effect of clonidine on cigarette cessation and in the alleviation of withdrawal symptoms. *Br J Addiction* 1988; 83: 1221-1226.
60. Niaura R, Goldstein MG. Transdermal clonidine for smoking cessation: a double blind randomized dose-response study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1996; 4: 285-291.
61. Gourlay S, Benowitz N. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995; 50: 197-207.
62. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F. Effects on nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996; 382: 255-257.

63. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Library 2001, 2. Oxford : Update Software.
64. Clarke PB. Nicotinic receptor blockage therapy and smoking cessation. *Br J Addictions* 1991; 86: 501-505.
65. Eisseberg T, Griffiths R, Stitzer M. Mecamylamine does not precipitate withdrawal in cigarette smokers. *Psychopharmacology* 1996; 127: 328-336.
66. Stolerman I. Could nicotine antagonist be used in smoking cessation? *Br J Addict* 1986; 81: 47-53.
67. Rose J, Behm F, Westman E. Combined effects of nicotine and mecamylamine in attenuating smoking satisfaction. *Exper Clin Psychopharmacol* 1994; 2: 328-344.
68. Rose J, Behm F, Westman E. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.

69. Lucki I. Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 5-10.
70. Gawin F, Compton M, Byck R. Buspirone reduces smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 466: 288-289.
71. Schneider N, Olmstead R, Steinberg C. Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 568-575.
72. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 350-354.
73. Hall S, Reus V, Munoz R. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psych* 1998; 55: 1221-1226.
74. Costa C, Younes R, Cruz MT. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002; 122: 403-408.

75. Niaura R, Goldstein M, Depue J. Fluoxetine, symptoms of depression and smoking cessation. *Ann Behav Med* 1995; 17: S061.
76. Pomerleau O, Pomerleau C, Morrell E. Effects of fluoxetine on weight gain and food intake in smokers who reduce nicotine intake. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 433-440.
77. Edwards NB, Murphy J, Dows A. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double blind pilot study. *Am J Psychiat* 1989; 146: 373-376.
78. Edwards NB, Simmins R, Rosenthal T. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatics* 1988; 29: 203-206.
79. Frazer A. Serotonergic and Noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 12): 16-23.
80. Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 44 (7): 1041-1049.

81. Kosten TA, Kosten TR, Gawin FH. A open trial of sertraline for cocaine abuse. *Am J Addct* 1992; 1: 349-353.
82. Sampablo Lauro I, Lores L, Coll F, Palau M, Rabasa P. Valoración de la Sertralina como tratamiento eficaz en la deshabituación tabáquica. Factores predictivos. *Prev Tab*
83. Grupo de trabajo de tratamiento del tabaquismo SEPAR. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
84. National Institute for clinical excellence. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. *NICE Technology Appraisal Guidance*. 2002; 39: 4-6.
85. Ascher JA, Cole JO, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
86. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med* 1997; 337: 1195-1202.

87. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
88. Tripathi A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(2): 165-166.
89. Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(7): 436-441.
90. Henningfield J, Stapleton JM, Benowitz N, Grayson R, London E. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33; 23-29.
91. Huhges J, Stephen A, Miller m. Nicotine gum to help stop smoking. *JAMA* 1984; 252: 2855-2858.
92. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochhrane library* 2001; 2. Oxford: Update Software.

93. Hjalmarson A. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JAMA*: 252; 2835-2838.
94. British Thoracic Society. Comparison of four methods of smoking cessation in patients with smoking related disorders. *BMJ* 1983; 286: 595-597.
95. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Hested J, Gunnensen A, Forchammer H. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counselling in the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318: 15-18.
96. Palmer K, Buckeley M, Faulds D. Transdermal nicotine. *Drugs* 1993; 44: 498-529.
97. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell M, Saracci R, Gulsvik A, Rijcken B, Sawe U. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur respir J* 1999; 13: 238-246.

98. Fiscella K, Franks P. Cost-effectiveness of transdermal nicotine patch as an adjunct to physician's smoking cessation counseling. *JAMA* 1996; 275: 1247-1251.
99. Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. A double blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 1991; 311-315.
100. Daughton D, Heatley S, Prendergast J. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low intervention smoking cessation therapy. A randomized placebo-controlled doyble-blind study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 749-752.
101. Schneider M, Lunell E, Olmstead R, Fagerström K. Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery: a review and comparison to other nicotine systems. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 65-80.
102. Sutherland G, Stapleton J, Russell M, Jarvis M, Hajek P, Belcher M. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-329.

103. Hjalmarson A, Franzon M, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine spray nasal on smoking cessation: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2567-2572.
104. Blöndal T, Franzon M, Westin A. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1585-1590.
105. Stapleton J, Sutherland G, Russell M. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long-term follow-up of randomized trial of nicotine nasal spray. *BMJ* 1998; 316: 830-831.
106. Roth M, Westman E. Asthma exacerbation after administration of nicotine nasal spray for smoking cessation. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (6): 779-782.
107. Scheineider M. Nicotine therapy in smoking cessation. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 169-172.

108. Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F. A double blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269: 1268-1271.
109. Prochaska J, Diclemente M. Stages and processes of self-change of smoking toward and integrative model of change. *J Consul Clin Psychol* 1983; 51: 390-395.
110. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural and health determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of danish adults. *Tobacco control* 1998; 7: 262-267.
111. Jarvis MJ, Russell MAH, Salojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breth test tobacco smoke intake. *BMJ* 1980; 281: 484-485.
112. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-1298.
113. Roca J, Sanchís J, Agusti-Vidal A. Spirometric reference from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1986; 22: 217-224.

114. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Act Psiq Scand* 1983; 67: 361-370
115. Fagerström KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of Fagerström Tolerance Nicotine Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-182.
116. Hosmer DV, Lemeshow S. Model-building strategies and methods for logistic regression. En Hosmer DV, editor *Applied Logistic Regression*. 2 nd edition. Nueva York: Wiley and sons 2000; 91-142.
117. Domènech JM, Análisis multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de Regresión. Barcelona 1999. Signo SA.
118. Bishop YM, Fienberg SE, Holland PW. 1975: *Discrete multivariate analysis: theory and practice*. Cambridge, MA: MIT Press.
119. Hosmer DV, Lemeshow S. Fitting the multiple logistic regression model. En Hosmer DV, Lemeshow. *Applied Logistic Regression*. 2 nd edition. Nueva York: Wiley and sons 2000; 33-36.

120. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
121. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under Receiver Operating Characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
122. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53 Suppl. 5.
123. Haxby DG. Treatment of nicotine dependence. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52 (3): 265-281.
124. Cinciripini P, McClure J. Smoking cessation: recent developments in behavioral and pharmacologic interventions. *Oncology* 1998; 12: 249-259.
125. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309: 937-939.

126. World Health Organization Regional Office for Europe. Economic consequences of smoking model. World Health Organization 2000. Available from: URL: <http://www.who.dk/adt/ecos/whoweb.asp>.
127. Cohen S, Lichtenstein E, Prochaska J. Debunking myths about self-quitting. Evidence from 10 prospective studies of persons who attempt to quit smoking by themselves. *American Psychologist* 1989; 44(11): 1355-1365.
128. Warner K. Cost effectiveness of smoking cessation therapies: interpretation of the evidence and implications for coverage. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 538-549.
129. Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996; 275 (16): 1270-1280.
130. Joremby D, Keehn D, Fiore m. Comparative efficacy and tolerability of nicotine replacement therapies. *CSN Drugs* 1995; 3: 227-236.
131. Hughes J. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *J Drug Dev* 1994; 6: 197-203.

132. Benowitz N, Treating tobacco addiction, nicotine or not nicotine? *N Engl J Med* 1997; 337: 1230-1231.
133. Hughes J, Goldstein M, Hurt R. Recent advanced in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-76.
134. Britton J, Jarvis M. Bupropion: a new treatment for smokers. *BMJ* 2000; 321: 65-66.
135. Johnston J, Fiedler-Kelly J, Glover E, Sachs D, Grasela T, Deveaug-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained releas for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco research* 2001; 3 (2): 131-140.
136. Nielsen K, Fiore M. Cost-benefit analysis of sustained-release Bupropion, nicotine patch, or both for smokinng cessation. *Preventive Medicine* 2000, 30: 209-216.
137. Richmond R, Austin A, Webster I. Predicting abstainers in a smoking cessation programme administered by general practitioners. *International Journal of Epidemiology* 1988; 17: 530-534.

138. Pederson I, Wanklin J, Lefcoe N. Self-reported long-term smoking cessation in patients with respiratory disease: prediction of success and perception of health effects. *International Journal of Epidemiology* 1988; 17: 804-809.
139. Coombs R, Li S, Kozlowski L. Age interacts with heaviness of smoking in predicting success in cessation of smoking. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 240-246.
140. Richmond R, Kehoe L, Webster I. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993; 88: 1127-1135.
141. Matheny K, Weatherman K. Predictors of smoking cessation and maintenance. *J Clin Psychol* 1998; 54: 223-235.
142. Gourlay S, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil J. Prospective study factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994; 309: 842-846.

143. Monsó E, Campbell J, Tonnesen P, Gustavsson G, Morera J. Sociodemographic predictors of success in smoking intervention. *Tobacco Control* 2001; 10: 165-169.
144. Dale L, Olsen A, Patten CA. Predictors of smoking cessation among elderly smokers treated for nicotine dependence. *Tob Control* 1997; 6: 181-187.
145. Razavi D, Vandecasteele, Primo C, Bodo M, Debrier F, Verbist H, Pethica D, Kaufman L. Maintaining abstinence from cigarette smoking: effectiveness of group counselling and factors predicting outcome. *Eur J Cancer* 1999; 35 (8): 1238-1247.
146. Kenford S, Fiore M, Jorenby D. Predicting smoking cessation: who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994; 271: 589-594.
147. Dale L, Glover E, Sachs D, Schroeder D, Offord K, Croghan I, Hurt R. Bupropion to smoking cessation. *Chest* 2001; 119: 1357-1364.
148. Sampablo I, Lores L, Coll F, Jimenez C, Rebas P. Predictive factors in smoking cessation with combined therapy with Bupropion and nicotine patches. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003:

149. Sampablo Lauro I, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sanchez Agudo L. Deshabitación tabáquica y bupropión: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica. Arch Bronconeumol 2002; 38 (8): 351-355.
150. Kandel D, Davies M. Adults sequelae of adolescent depressive symptoms. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 255-262.
151. Glassman A, Helzer J, Covey L, Cottler I, Stetner F, Tipp J. Smoking, smoking cessation and major depression. JAMA 1990; 264: 1546-1549.
152. Glassman A, Covey L, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. Lancet 2001; 357: 1929-1932.
153. Anda R, Willianson D, Escobedo L, Mast E, Giovino G, Remington P. Depression and the dynamics of smoking. JAMA 1990; 264: 1541-1545.
154. Hayford K, Patten C, Rummans T, Schroeder D, Offord K, Croghan I, Glover E, Sachs D, Hurt R. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. British Journal of Psychiatry 1999; 174: 173-178.

155. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (5): 1256-1276.
156. Jimenez C, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo J, Villasante C, Sobradillo V. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119 (5): 1365-1370.
157. Sack K, Hall R, Sachs B. Success of rapid smoking therapy in smokers with pulmonary and coronary hearth disease. *Am Rev Respir Dis* 1994; 123; 110-116.
158. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel M, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-1575.
159. Segnan N, Ponti A, Battista R. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 239-246.

160. Sippel J, Osborne M, Bjornson W, Goldberg B, Buist A. Smoking cessation in primary care clinics. *J Gen Intern Med* 1999; 14 (11): 670-677.