

XXVIII

**Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna**

XII Congreso Catalano-Balear
de Medicina Interna

Abordaje actual del tabaquismo

JM Rodríguez González-Moro

Sitges
21-Noviembre-07



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

 Comunidad de Madrid

Tabaquismo

Concepto

- ④ **Enfermedad adictiva crónica**
- ④ En más del 80 % de los casos se inicia antes de los 18 años de edad
- ④ Provoca muerte prematura a más de la mitad de aquellos que lo padecen:
 - ④ Enfermedades pulmonares, cardiovasculares y tumorales

Dejar de fumar

"No es que no nos
atrevamos porque es difícil,
es difícil porque no nos
atrevemos"

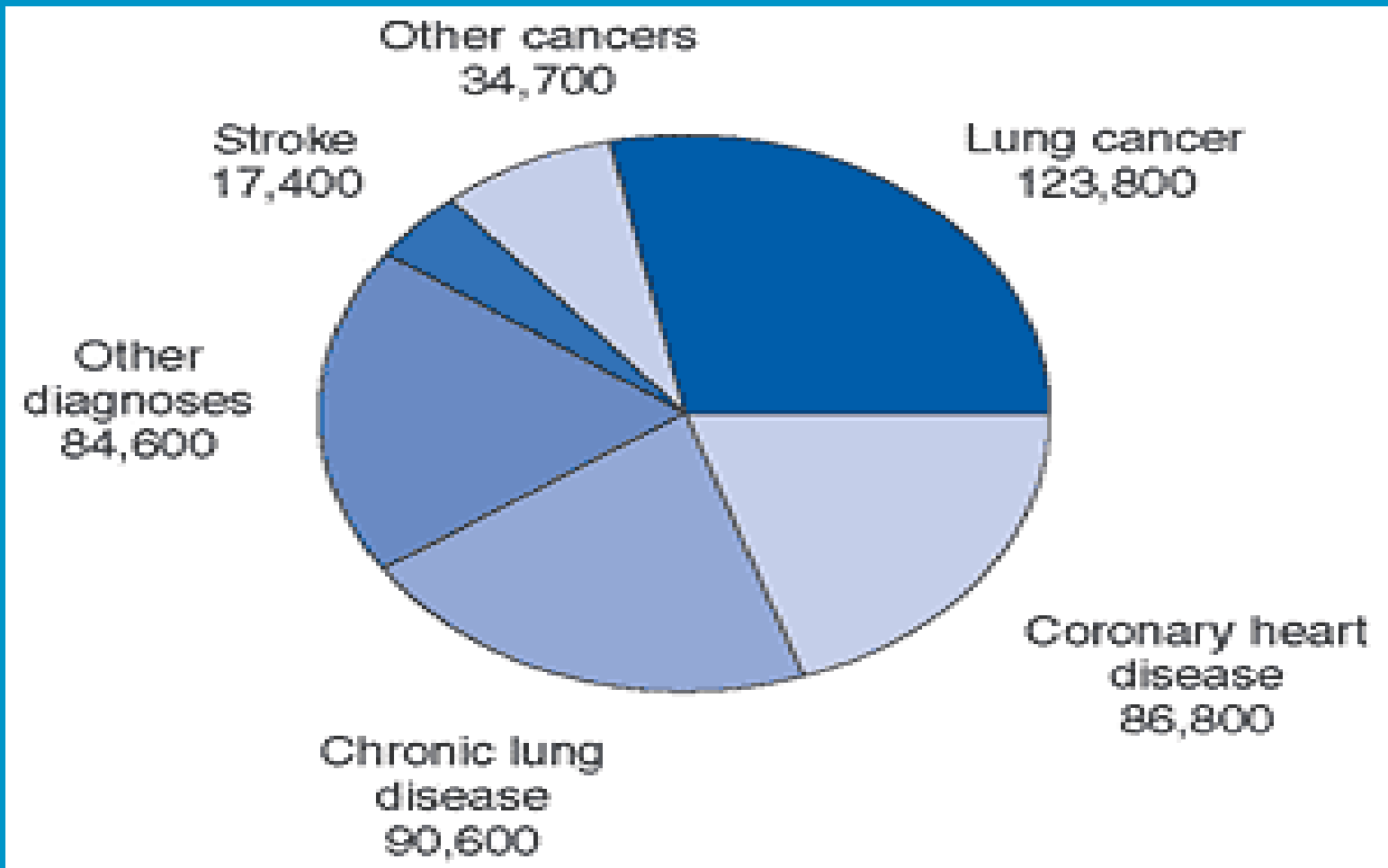
Séneca



- Fumar es un GRAN problema

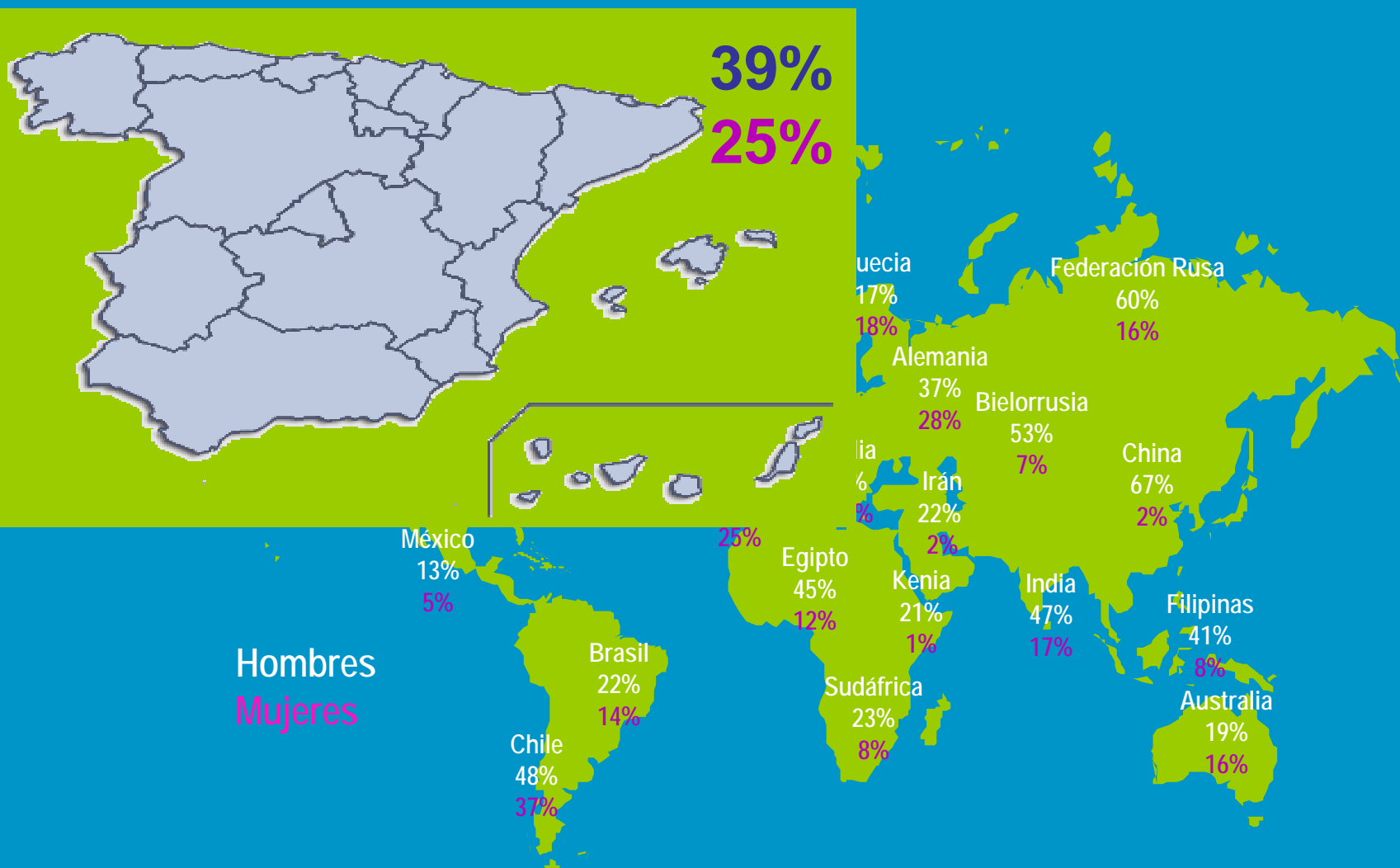


Muertes anuales relacionadas con el tabaco



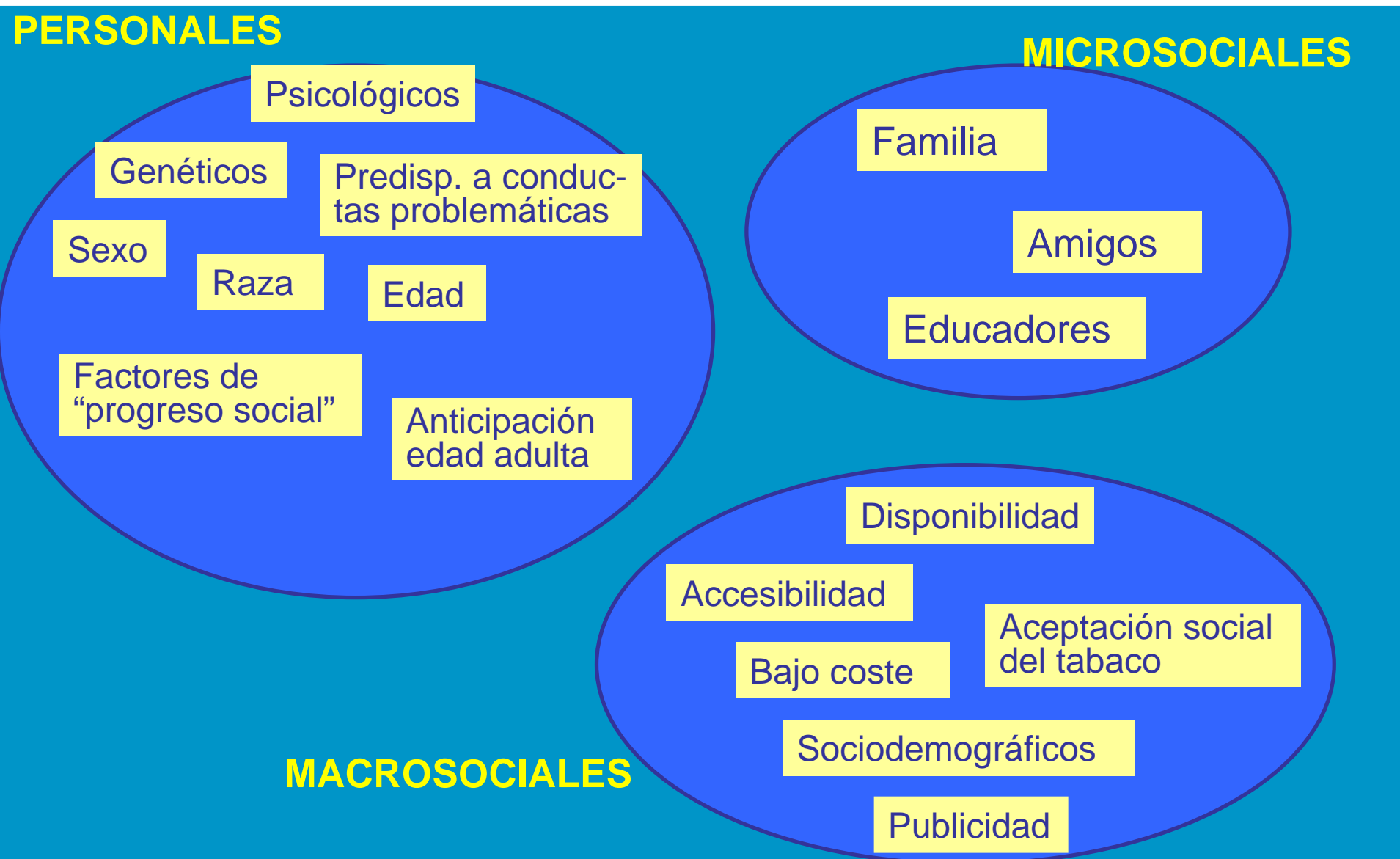
Consumo de tabaco

Prevalencia mundial



1. Mackay J, et al. *The Tobacco Atlas*. Second Ed. American Cancer Society Myriad Editions Limited, Atlanta, Georgia, 2006. Also available online at: <http://www.myriadeditions.com/statmap/>.

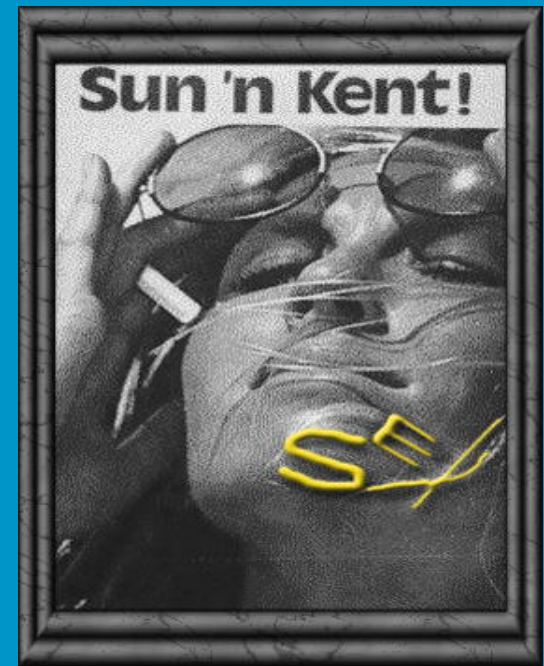
Porqué se fuma?



Porqué empieza a fumar la gente?

Publicidad

Mensajes escondidos



Proceso de inicio : cuando el hábito se hace enfermedad



Porqué sigue fumando la gente? Porqué es tan difícil dejarlo?



Respuesta: ADICCIÓN

Adicción

Dependencia fisiológica y psicológica de una sustancia o conducta/práctica más allá de su control voluntario

diego luna

daniel gimenez cacho

marta belaustegoi



Butane
Lighter
Fluid



Acetic Acid
Vinegar

ia
leaner

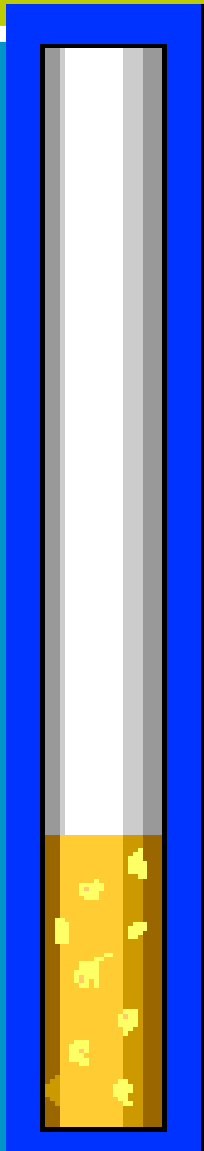


nicotina

me muero por un cigarro



DVD
REGION 2



Adicción tabaquica

Nicotina

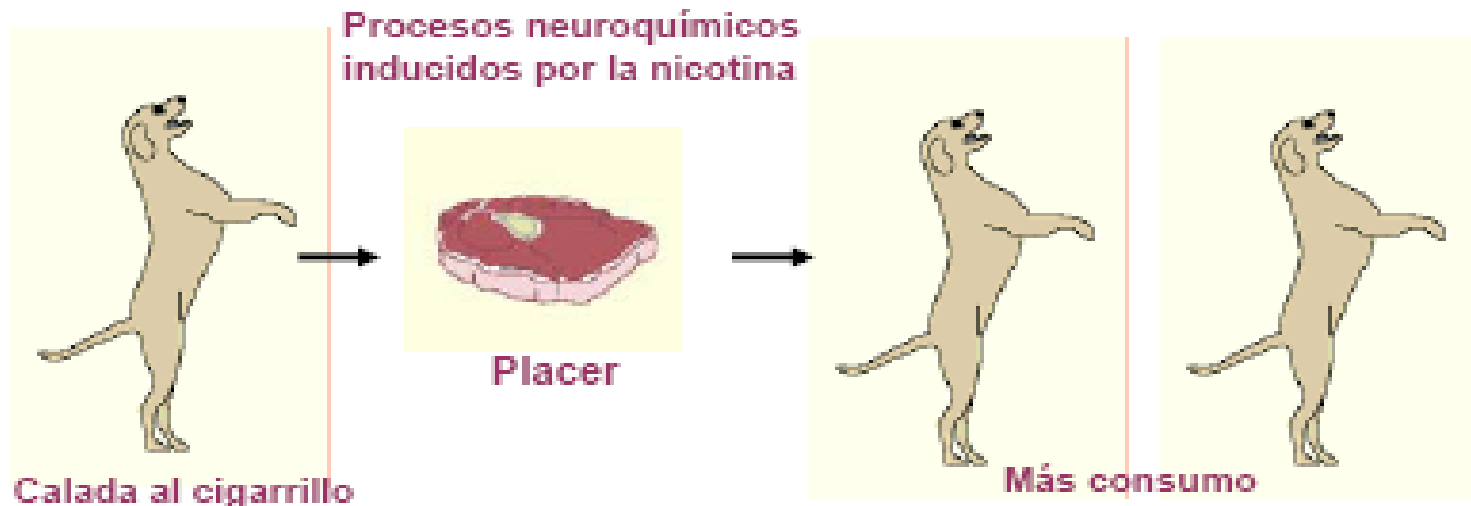
- Sustancia psicoactiva, responsable de la dependencia al tabaco
- Adictiva, pero no cancerígena



Nicotina: acciones (1)

□ Refuerzo positivo :

Estimulo placentero que conduce a su búsqueda continuada.



Nicotina: acciones (2)

- Refuerzo negativo :
Conducta dirigida a evitar estímulos aversivos

Síndrome de abstinencia



Calada



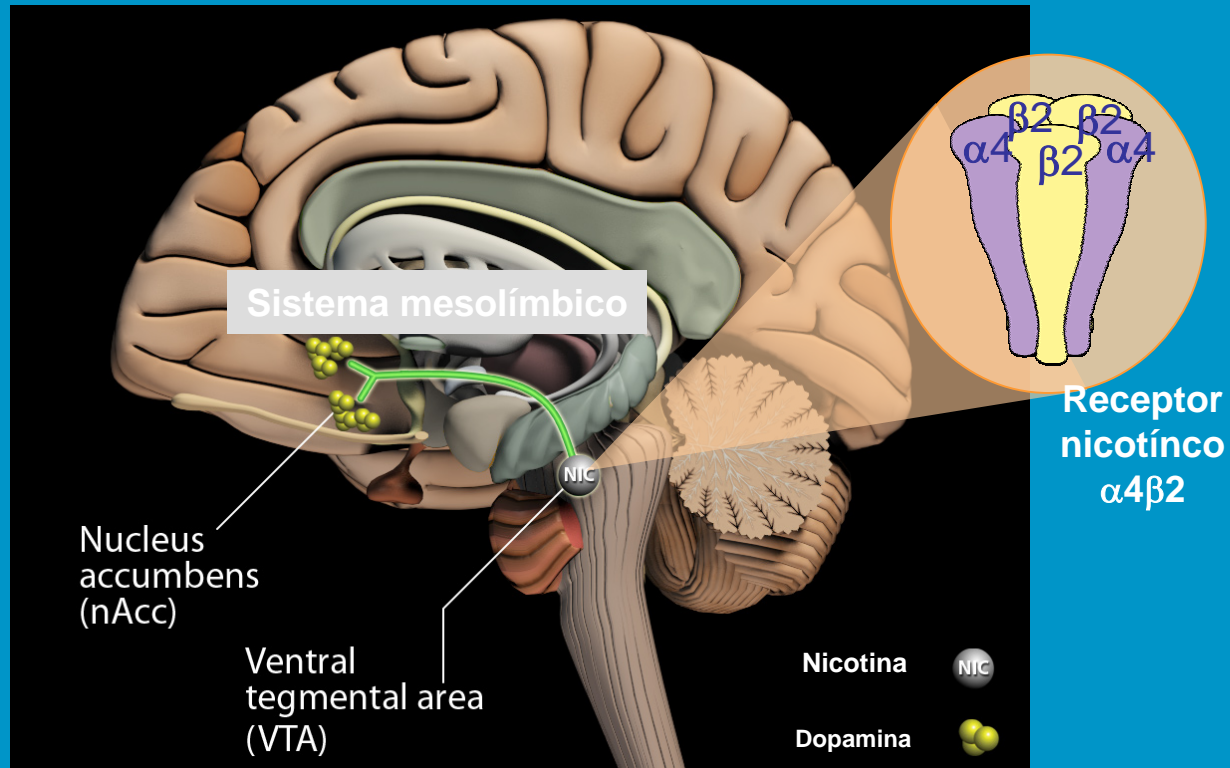
Mejoría



Repetición

Nicotina

Mecanismo de acción en el SNC

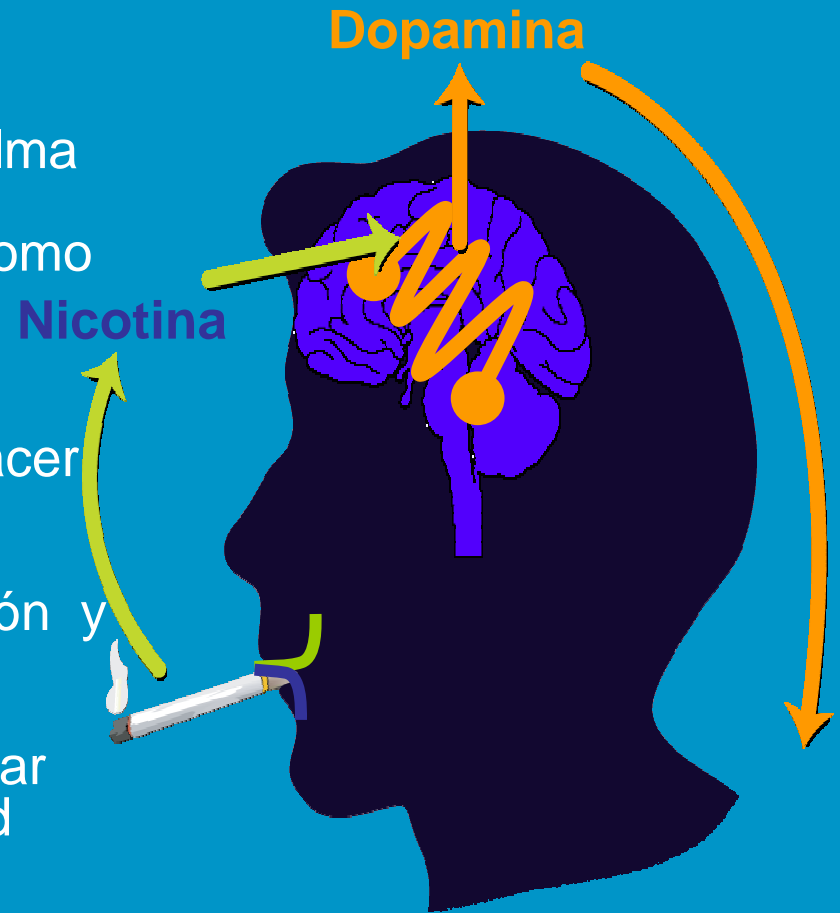


- Unión nicotina- receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh) en el SNC
- Receptor principal: $\alpha4\beta2$ en área tegmental ventral (ATV)
- Unión nicotina-receptor nACh $\alpha4\beta2$ en el ATV= liberación de dopamina en núcleo accumbens (el área de recompensa)

Nicotina

Ciclo de la adicción

- Unión nicotina-receptor= liberación de **dopamina**
- **Dopamina**= sensación de placer y calma
- Disminución de **dopamina** entre cigarrillos= síntomas de abstinencia como irritabilidad y estrés
- El fumador siente la necesidad de consumir **nicotina** para liberar más **dopamina** y recobrar la calma y el placer
- Unión competitiva **nicotina**-receptor prolonga la activación, desensibilización y el nº de receptores
- Cuando disminuyen los niveles de **nicotina**, los receptores vuelven a estar abiertos provocando hiperexcitabilidad que produce las ansias por fumar



Síndrome de abstinencia

Combinación de circunstancias físicas y psicológicas que dificultan el tratamiento

Síndrome de abstinencia

**Irritabilidad,
Frustración o enfado**
(<4 semanas)

**Insomnio/alteración
del sueño**
(<4 semanas)

Ansiedad
(puede aumentar
o disminuir al
dejar de fumar)

**Aumento de apetito
o de peso**
(>10 semanas)

**Inquietud o
impaciencia**
(<4semanas)

Disforia o depresión
(<4 semanas)

**Dificultad para
concentrarse**
(<4 semanas)

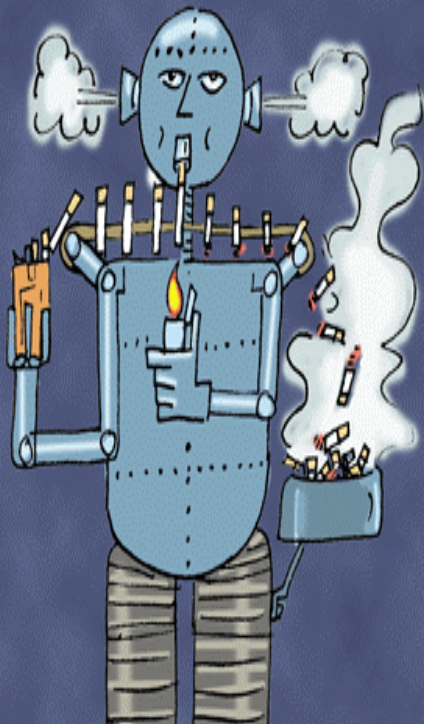


1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV-TR*. Washington, DC: APA; 2006: Available at <http://psychiatryonline.com>. Accessed November 7, 2006. 2. West RW, et al. *Fast Facts: Smoking Cessation*. 1st ed. Oxford, United Kingdom. Health Press Limited. 2004.

Adicción

El entorno

La dependencia del tabaco



- Los efectos farmacológicos directos de la nicotina son necesarios pero no suficientes para explicar la adicción al tabaco.
- Es importante el entorno y contexto social en el que se produce el comportamiento.

Abandono tabaquismo

Barreras

❖ Adicción física

- ❖ Retirada nicotina

❖ Adicción psicológica

- ❖ Rutina diaria, social, hábitos de vida etc.



Systematic Review: Smoking Cessation Intervention Strategies for Adults and Adults in Special Populations

Leah Ranney, PhD, MA; Cathy Melvin, PhD, MPH; Linda Lux, MPA; Erin McClain, MA, MPH; and Kathleen N. Lohr, PhD

Conclusions: Although self-help strategies alone marginally affect quit rates, individual and combined pharmacotherapies and counseling either alone or in combination can significantly increase cessation. Using effective smoking treatments is strongly encouraged for all populations, especially those with high and heavy rates of smoking, such as psychiatric and substance abuse populations.

Ann Intern Med. 2006;145:845-856.

www.annals.org

Tratamiento farmacológico

- **Terapia nicotínica (TSN)**
 - Parches, chicles, otros
- **Bupropion**
- **Vareniclina**

Otros tratamientos



TSN



- Vía distinta al consumo de cigarrillos
- Nicotemia 7 – 15 ng/ml: evitar sd de abstinencia y evitar dependencia
- Reducir mecanismo de refuerzo
- No tiene en cuenta la satisfacción adicional que proporciona fumar

Eficacia TSN



Producto	N ECR	N Sujetos	Pooled OR (95% CI)
Chicle	52	17,783	1.66 (1.52–1.81)
Parche	37	16,691	1.81 (1.63–2.02)
Spray Nasal	4	887	2.35 (1.63–3.38)
Inhalador	4	976	2.14 (1.44–3.18)
Tabletas/Comprimidos	4	2739	2.05 (1.62–2.59)
Combination	7	3202	1.42 (1.14–1.76)
Todos vs control	103	39,503	1.77 (1.66–1.88)

Fuente: Silagy C et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000146.

Bupropion

- Vía oral
- No nicotínico
- Mecanismo de acción ???
- Inhibidor de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina y en menor grado de serotonina
- Alivia, el craving y disminuye los síntomas fisiológicos y psicológicos del síndrome de abstinencia





La Biblioteca
Cochrane Plus



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 3

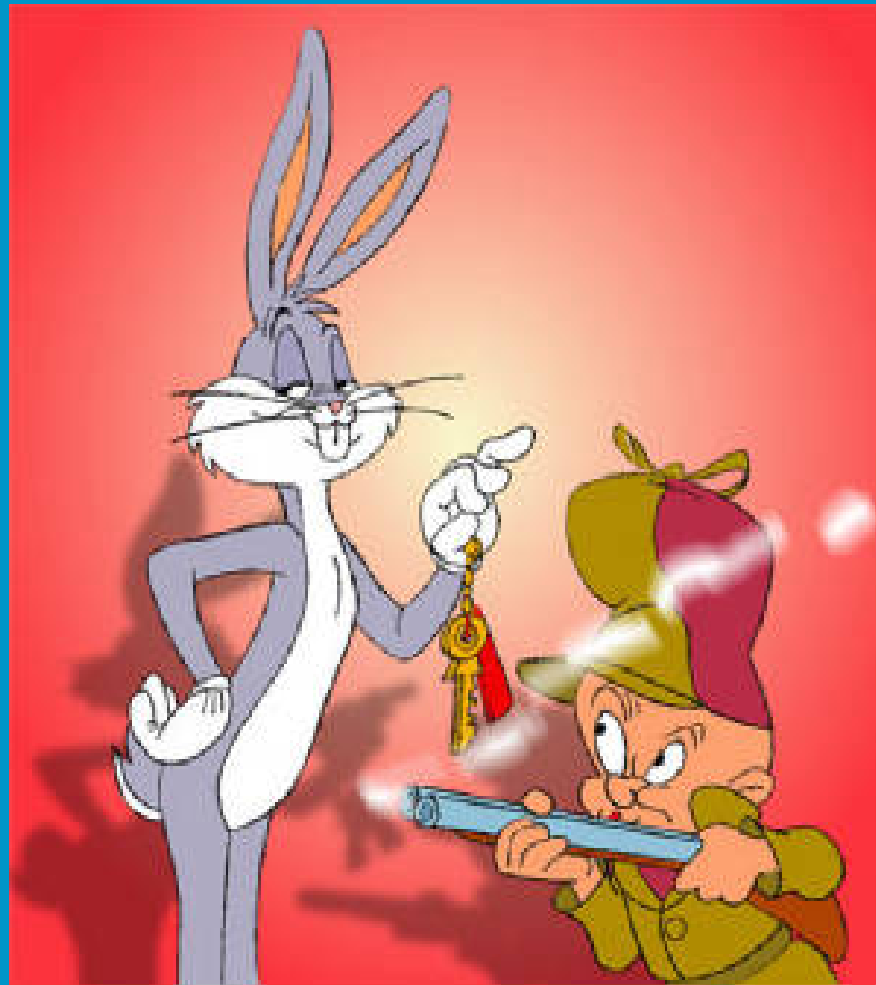
01 Bupropión. Abstinencia durante un seguimiento de 6 meses o mayor				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Bupropión versus placebo/control sin tratamiento farmacológico	31	9940	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.94 [1.72, 2.19]
02 Bupropión y TRN versus TRN solo	4	990	Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	1.37 [0.65, 2.91]
07 Bupropión para la prevención de la reincidencia	3	967	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.19 [0.89, 1.60]
08 Bupropión versus parche de nicotina	3	657	Odds-ratio (efectos aleatorios) IC del 95%	1.34 [0.71, 2.56]

Tratamiento

Abordaje clásico

Tratamiento (+ consejo médico)	Abstinencia al año (%)
Placebo	10-12
TSN	18-30
Bupropion	23-28
TSN + Bupropion	30-32

¿ Qué hay de nuevo, viejo?



New Weapon to Curb Smoking

No More Excuses to Delay Treatment

Arch Intern Med. 2006;166:1571-1577

ORIGINAL INVESTIGATION

Efficacy and Safety of the Novel Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation

Cheryl Oncken, MD; David Gonzales, PhD; Mitchell Nides, PhD; Stephen Rennard, MD; Eric Watsky, MD; Clare B. Billing, MS; Richard Anziano, MS; Karen Reeves, MD; for the Varenicline Study Group

Arch Intern Med. 2006;166:1561-1568

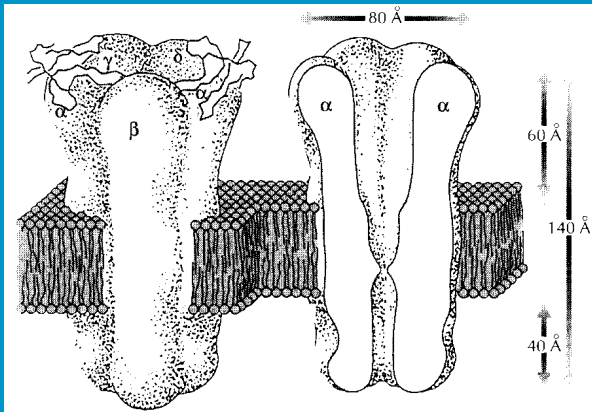
ORIGINAL INVESTIGATION

Smoking Cessation With Varenicline, a Selective $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist

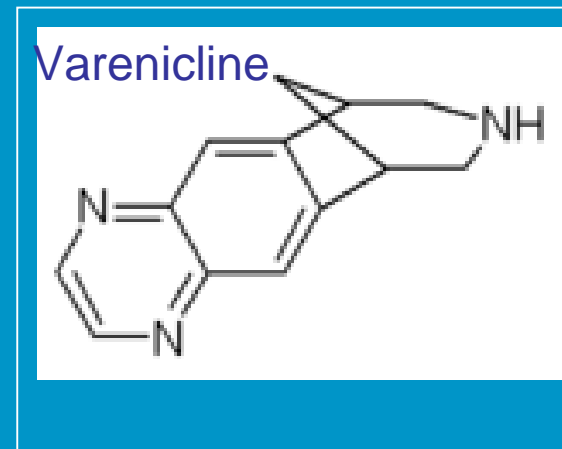
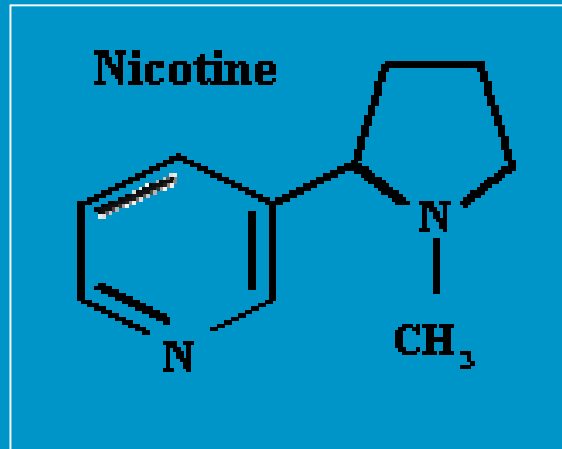
Results From a 7-Week, Randomized, Placebo- and Bupropion-Controlled Trial With 1-Year Follow-up

Mitchell Nides, PhD; Cheryl Oncken, MD, MPH; David Gonzales, PhD; Stephen Rennard, MD; Eric J. Watsky, MD; Rich Anziano, MS; Karen R. Reeves, MD; for the Varenicline Study Group

¿ Que es vareniclina ?



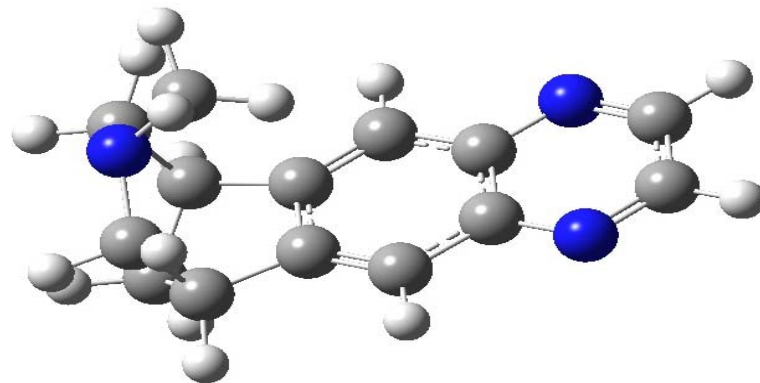
- Agonista parcial receptor para acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha_4\beta_2$



Vareniclina

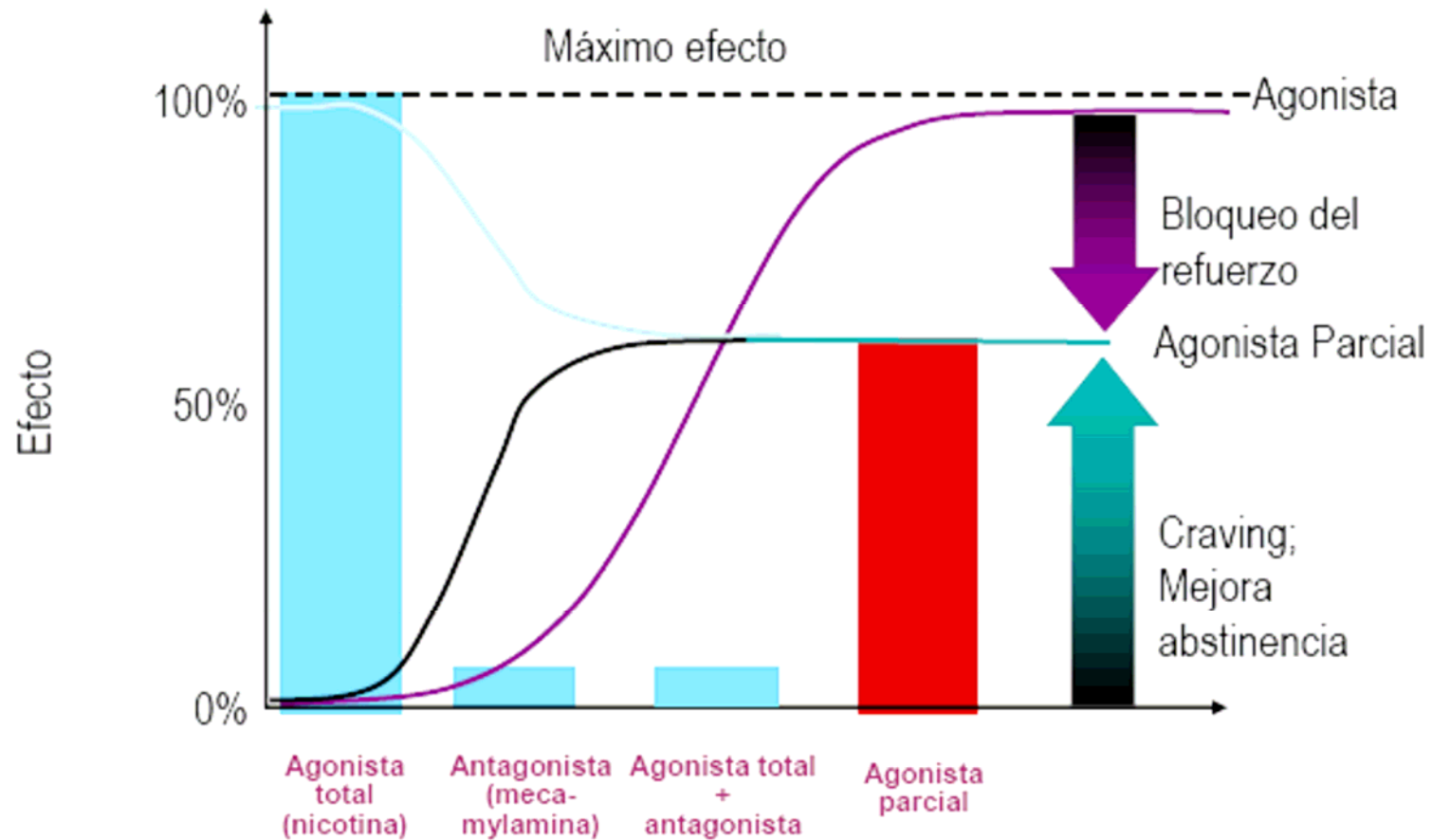
Efectos

- **Agonista** → estimula el receptor y disminuye el craving y el síndrome de abstinencia.
- **Antagonista** → bloquea el receptor y disminuye la recompensa asociada al consumo.



Vareniclina

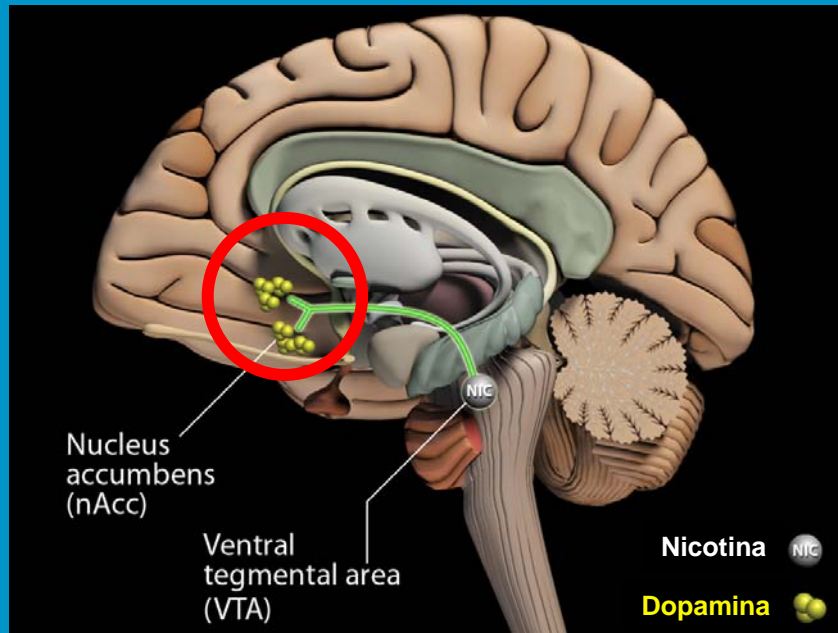
Agonista parcial



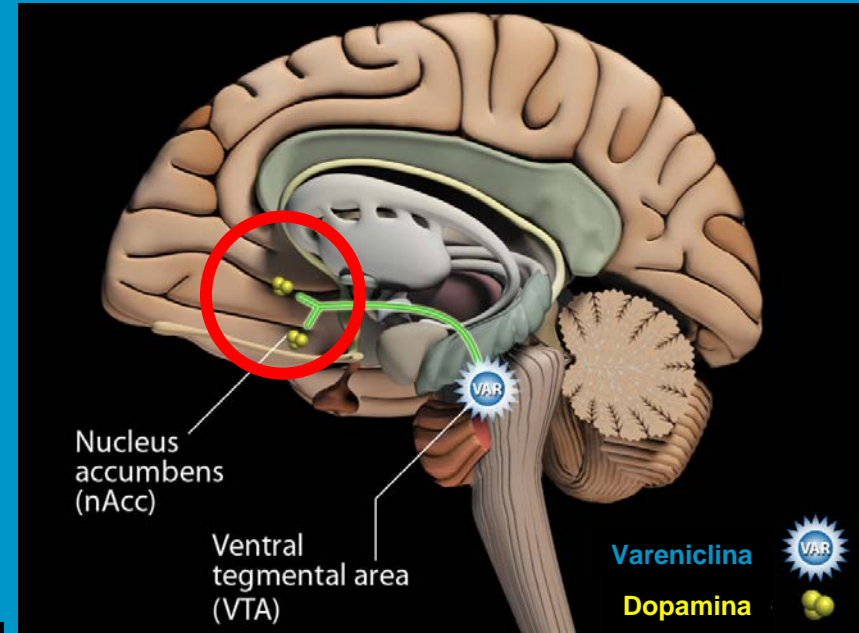
Vareniclina

Agonista parcial altamente selectivo del receptor $\alpha 4\beta 2$

Nicotina



Vareniclina



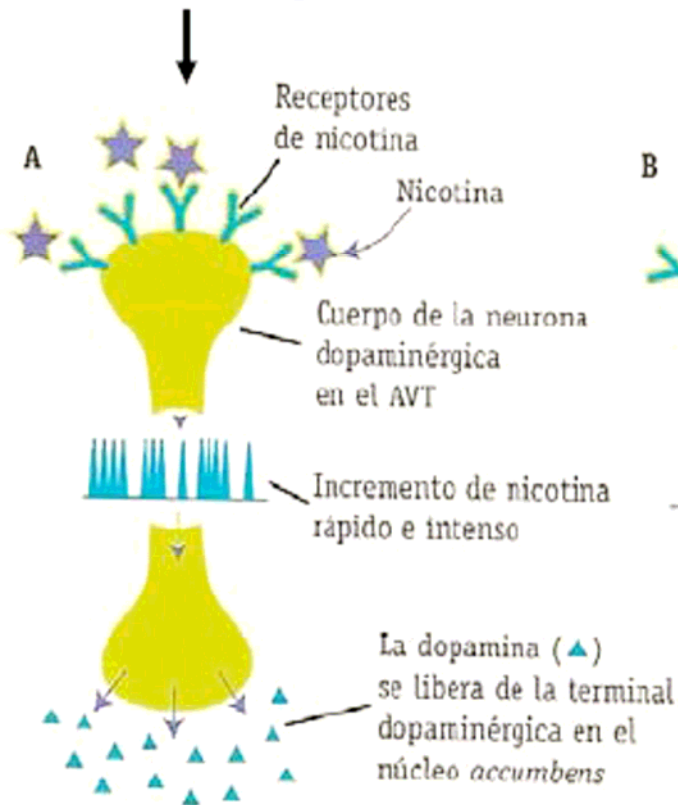
Unión nicotina-receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ en el área ventral tegmental (VTA)= liberación de nicotina en el *núcleo accumbens* (nAcc).

Vareniclina: agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ (doble actividad agonista y antagonista)

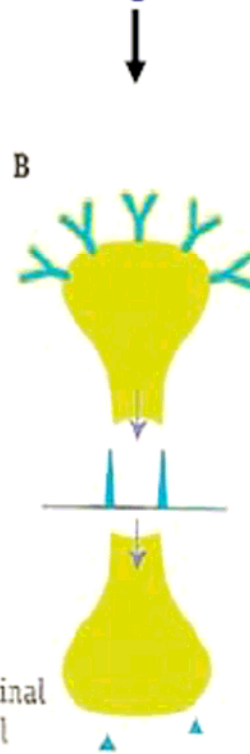
-Menor liberación de dopamina por el VTA en el nAcc
-Bloqueo de la unión de la nicotina a los receptores $\alpha 4\beta 2$.

Cigarrillos, vareniclina y receptores

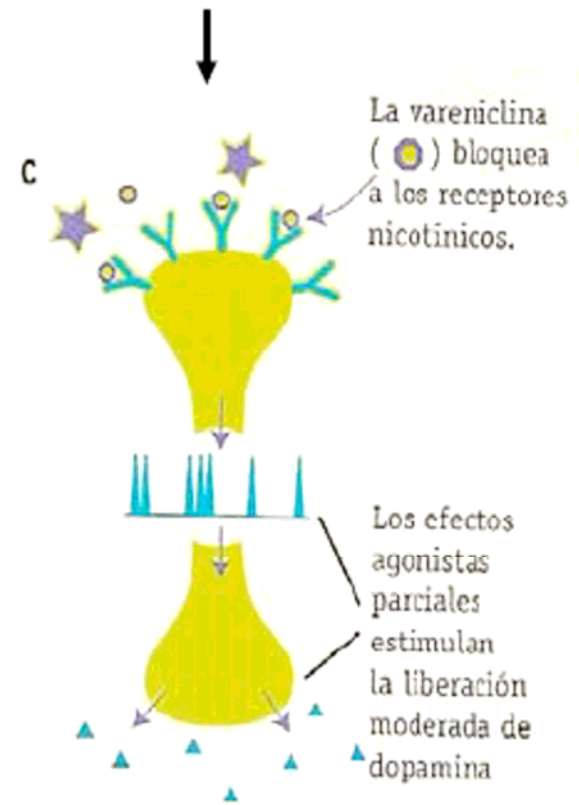
Consumo de cigarrillos



Entre cigarrillos



Varenicline



Estudios de eficacia

Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation
A Randomized Controlled Trial

Gonzales et al. JAMA (2006), vol 296

Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation
A Randomized Controlled Trial

Jorenby et al. JAMA (2006), vol 296

Estudios de eficacia

Diseño

- Ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo
- Comparativos
 - Vareniclina - Bupropion
 - Vareniclina - Placebo
- Consejo médico
- 12 semanas de tratamiento + 52 semanas de seguimiento

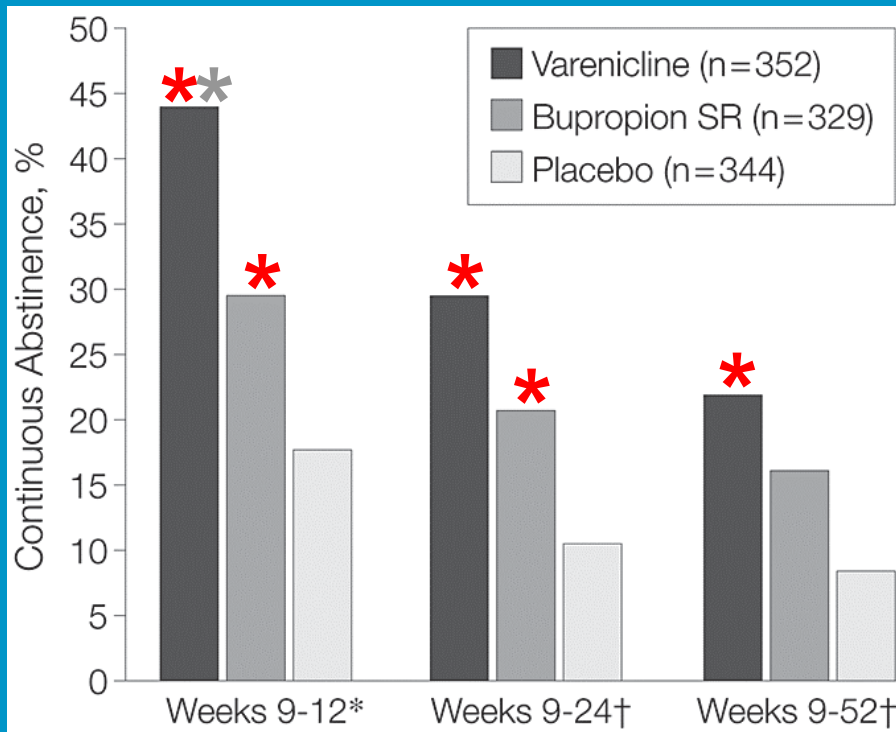
Estudios de eficacia

Objetivos

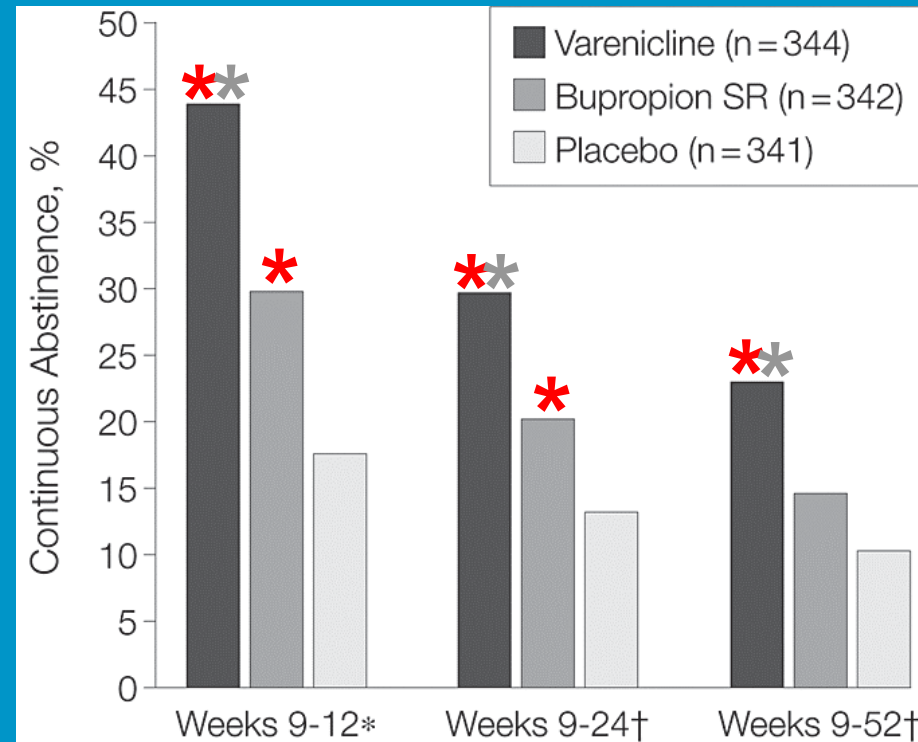
- **Objetivo primario** : abstinencia semanas 9-12
 - CO exhalado (<10 ppm).
 - Self-reporting
- **Objetivo secundario** : tasas de abstinencia continua semanas 9-24 y semanas 9-52
 - CO exhalado (<10 ppm)
 - Self-reporting

Resultados

Abstinencia continua



Gonzales, D. et al. JAMA 2006;296:47-55.



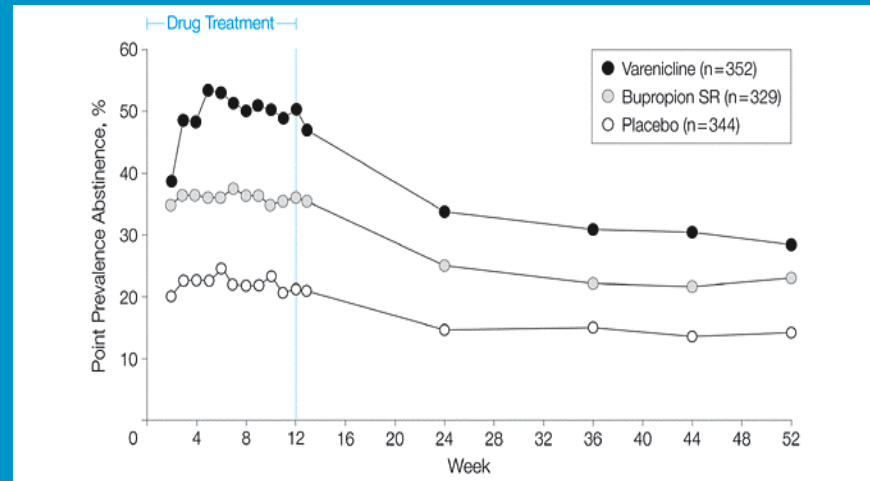
Jorenby, D. E. et al. JAMA 2006;296:56-63.

* = $p < 0.05$ vs. placebo.

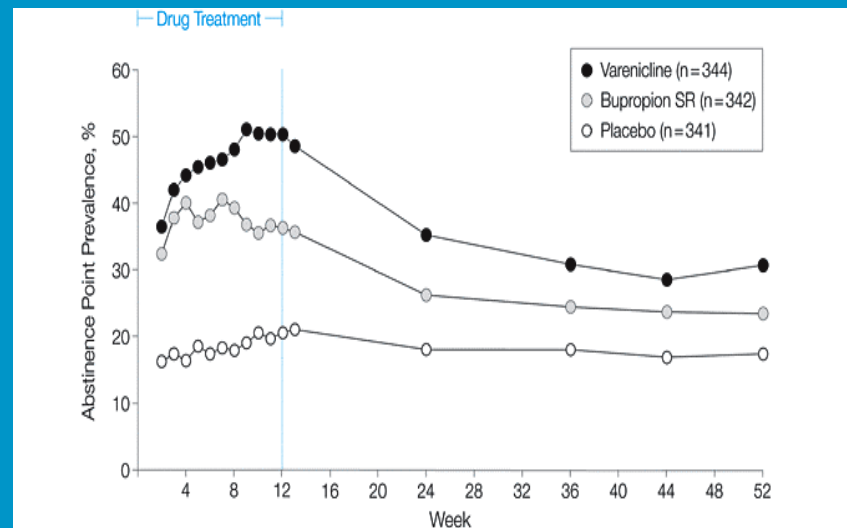
** = $p < 0.05$ vs. bupropion.

Efecto de vareniclina sobre abstinencia

Evidencias de los estudios muestran que en el grupo de **vareniclina** durante el tratamiento hay un incremento de la abstinencia entre los previamente fumadores.



Gonzales, D. et al.



Jorenby, D. E. et al.

Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation

A Randomized Controlled Trial

JAMA, July 5, 2006—Vol 296, No. 1

Serena Tonstad, MD, PhD

Diseño

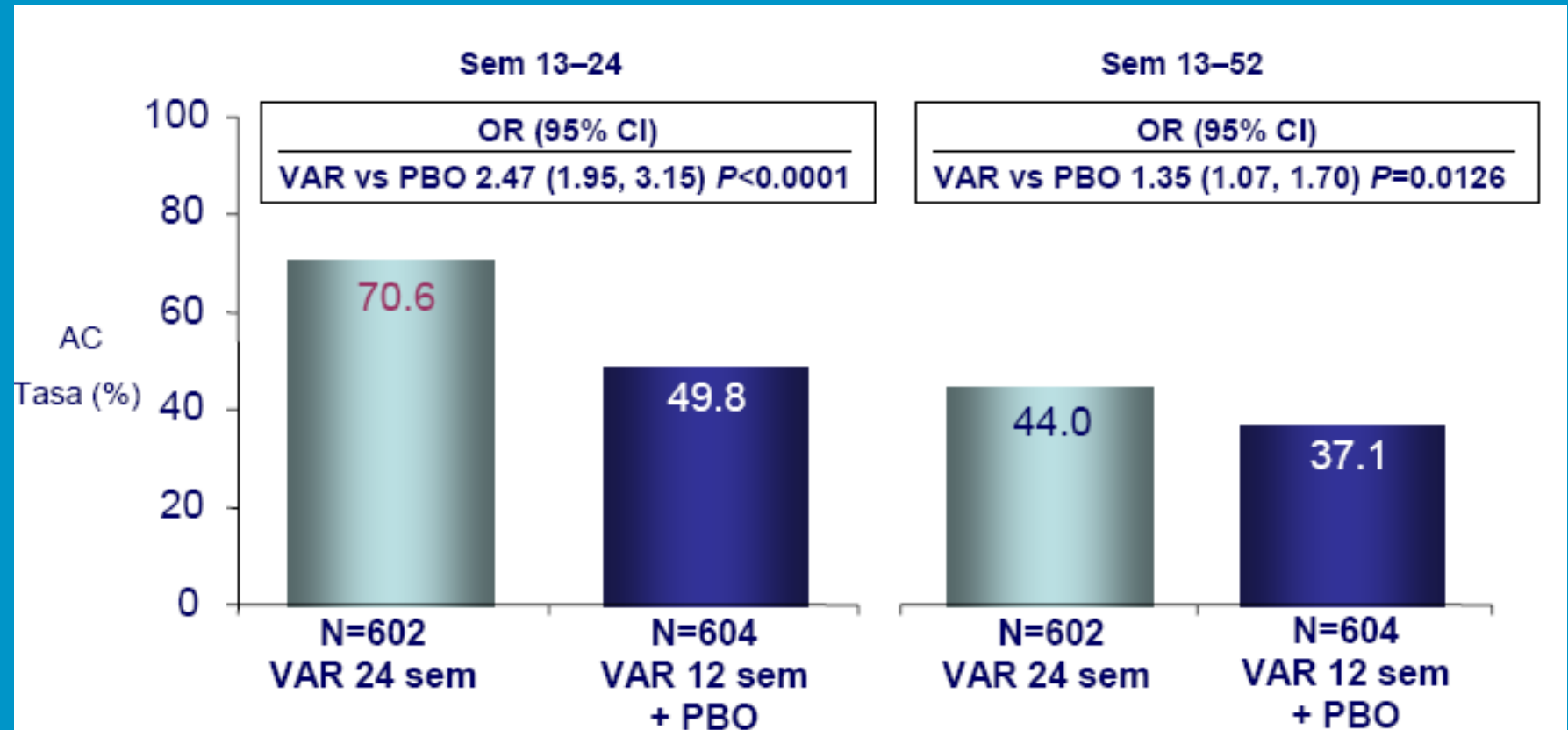
1,206 sujetos abstinentes tras las 1as. 12 semanas de tratamiento con varenicline fueron randomizados a un tratamiento adicional de 12 semanas.



Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation

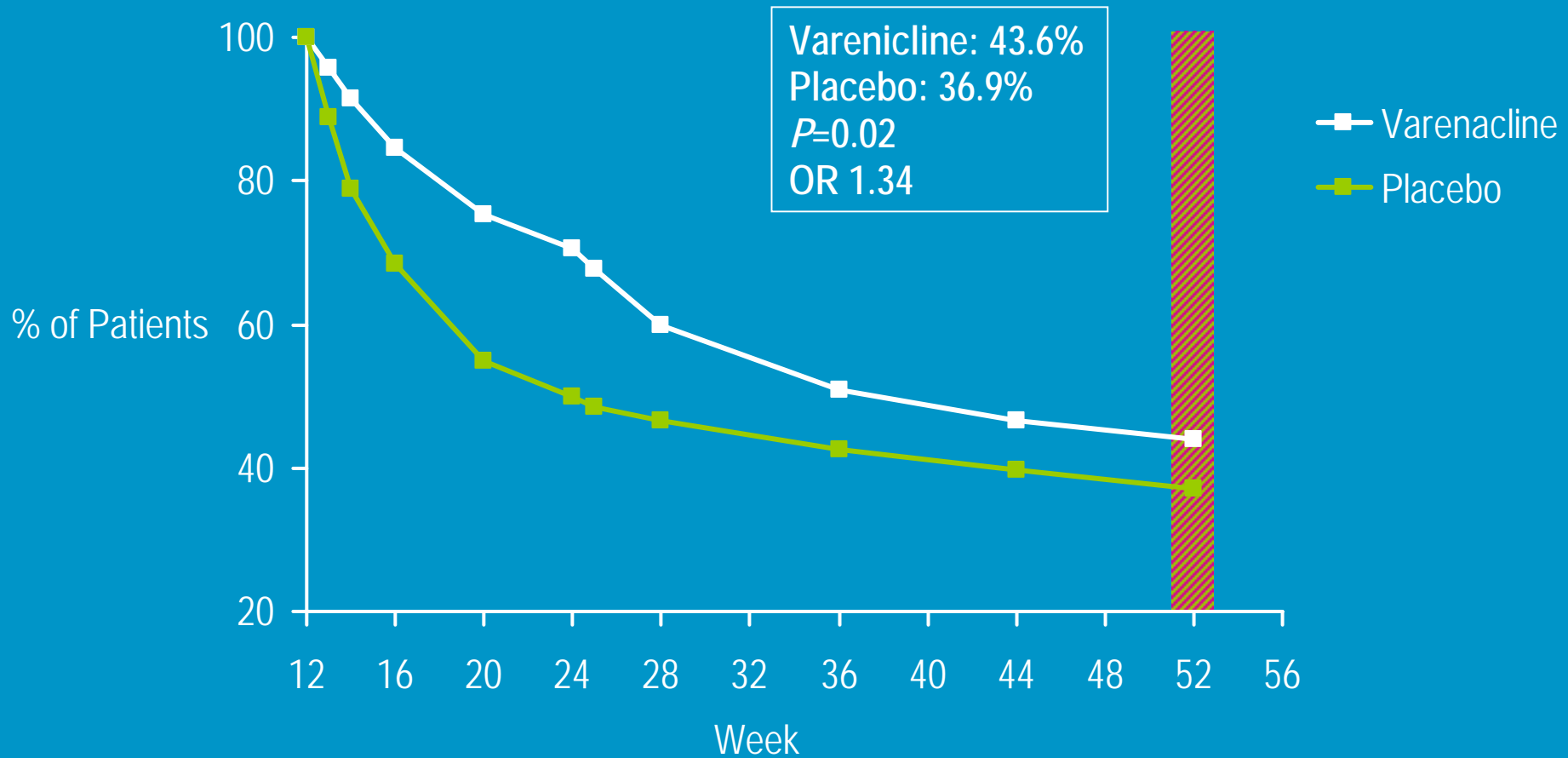
A Randomized Controlled Trial

Resultados



Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation

A Randomized Controlled Trial



Revisión sistemática



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Agonistas parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar

Cahill K, Stead LF, Lancaster T

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 2

Vareniclina vs placebo

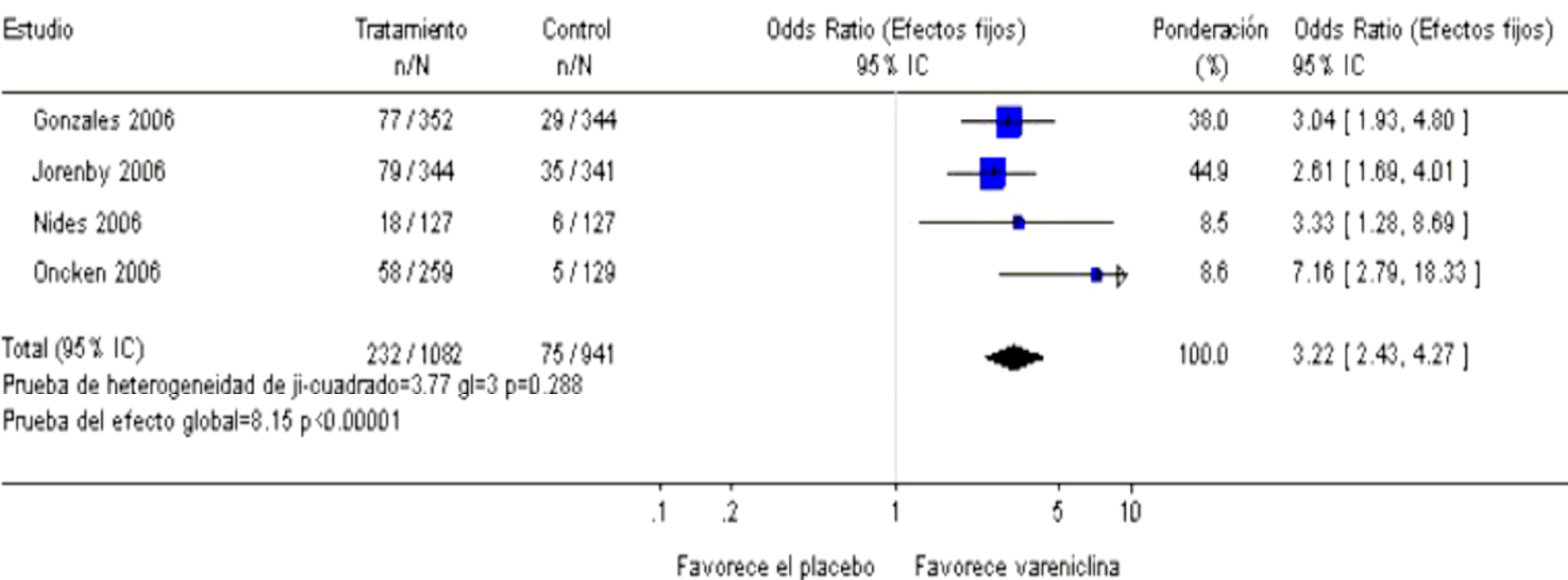
Abstinencia continua 52 semanas



Revisión: Agonistas parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar

Comparación: 01 Vareniclina (1,0 mg 2/día) versus placebo

Resultado: 01 Abstinencia continua a las 52 semanas



Vareniclina vs bupropion

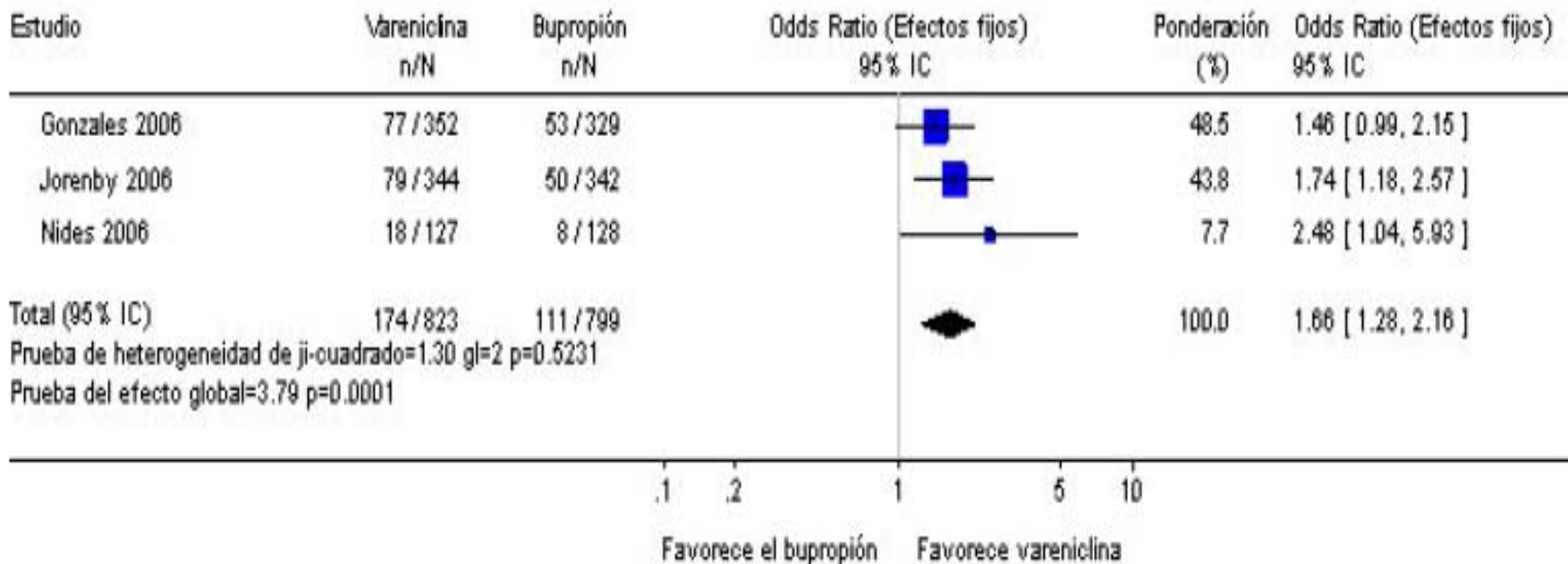
Abstinencia continua 52 semanas



Revisión: Agonistas parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar

Comparación: 02 Vareniclina versus bupropión

Resultado: 01 Abstinencia continua a las 52 semanas



Conclusiones



Conclusiones de los autores

La vareniclina aumentó las probabilidades de éxito a largo plazo del abandono del hábito de fumar en aproximadamente tres veces, en comparación con los intentos de abandono no apoyados farmacológicamente.

En los ensayos informados hasta el presente, más participantes dejaron con éxito el hábito con vareniclina que con bupropión. No se ha establecido claramente la efectividad de la vareniclina como una ayuda a la prevención de las recaídas. Las náuseas son el principal efecto adverso de la vareniclina, pero son en su mayoría de leves a moderadas y tienden a disminuir con el tiempo.

Estudios comparativos

Efectos adversos

Acontecimiento adverso	Vareniclina 0,5 mg BID n= 129	Vareniclina 1 mg BID n= 821	Placebo n= 805
Náuseas	16%	30%	10%
Insomnio*	19%	18%	13%
Sueños anormales	9%	13%	5%
Estreñimiento	5%	8%	3%
Flatulencia	9%	6%	3%
Vómitos	1%	5%	2%

* Incluye preferentemente: insomnio/insomnio inicial/insomnio medio/despertar precoz. Los valores pueden no sumar el 100% debido al redondeo. Los acontecimientos adversos listados se registraron en >5% y con una frecuencia que duplicaba a la de los pacientes del grupo placebo.

Vareniclina en la práctica real

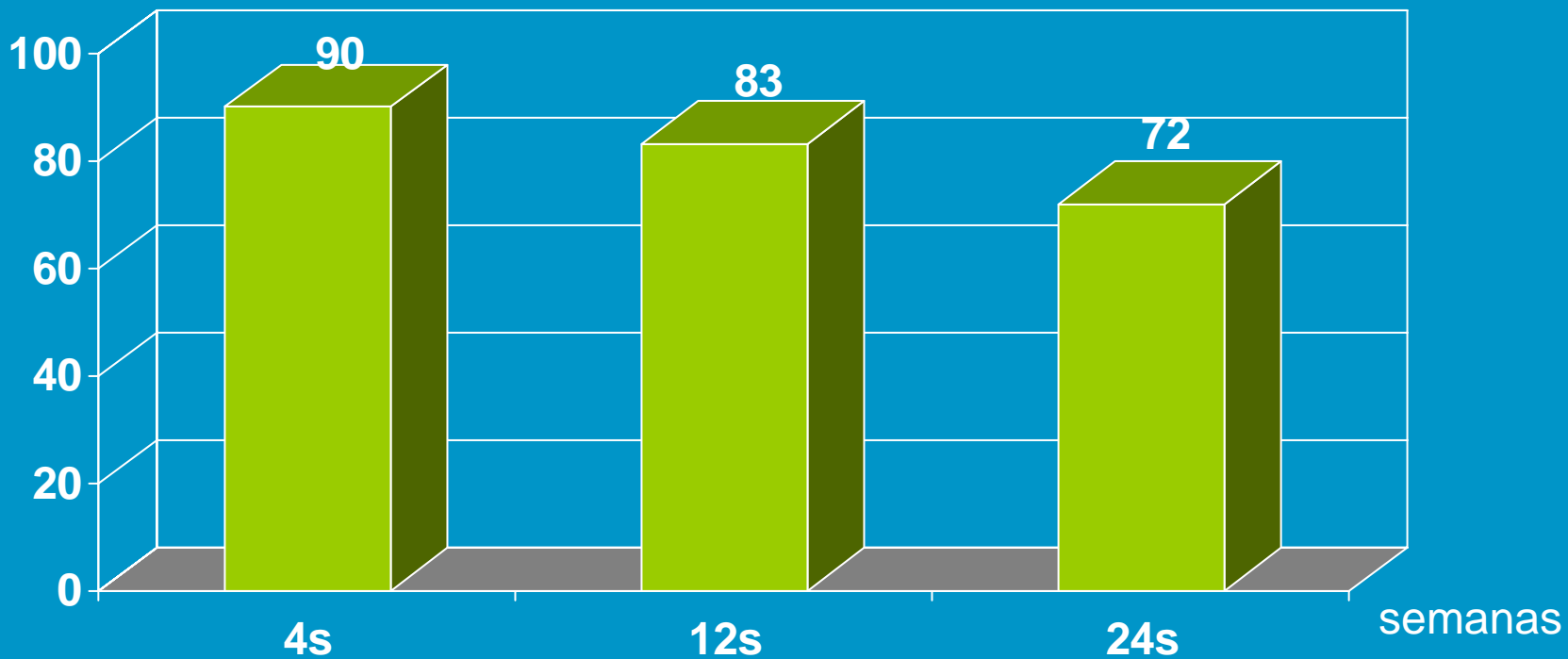
Experiencia HGM-UPAM

Nº	70
EDAD	49 (7) años
SEXO	45M/25H
AÑOS FUMANDO	24(8) años
PAQUETES/AÑO	29(12)
FAGESTROM	6,8(2)
CO	29(15)

Vareniclina en la práctica real

Experiencia HGM-UPAM

%abstinencia



Tratamiento

Abordaje actual

Tratamiento (+ consejo médico)	Abstinencia al año (%)
Placebo	10-12
TSN	18-30
Bupropion	23-28
TSN + Bupropion	30-32
Vareniclina 24-semanas	44

Muchas gracias

