

Eficacia y seguridad del uso de medicamentos para la cesación de la adicción al tabaco: revisión de guías de práctica clínica

Efficacy and safety of medication use for the cessation of tobacco addiction: A review of Clinical Practice Guidelines

Alejandra Cañas¹, Luz-H. Alba², Nelci Becerra², Raúl Murillo³, Nelson Páez⁴ y Catalina Mosquera²

1 Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. alejandra.canas@javeriana.edu.co

2 Hospital Universitario de San Ignacio. Departamento de Medicina Preventiva y Social, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. lalba@javeriana.edu.co;becerra.n@javeriana.edu.co; catamos2000@yahoo.com

3 Subdirección de Investigaciones. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia. rmurillo@cancer.gov.co

4 Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia. npaez@neumologica.org

Recibido 11 Noviembre 2013//Enviado para Modificación 22 Enero 2014/Aprobado 12 Marzo 2014

RESUMEN

Objetivo Revisar la eficacia y seguridad de medicamentos para cesación del tabaquismo en el contexto de construcción de guías de práctica clínica (GPC).

Métodos Revisión sistemática de GPC para adaptación mediante ADAPTE. Los desenlaces fueron cesación ≥ 6 meses y seguridad de las intervenciones. Las GPC se calificaron por pares con DELBI. Se extrajeron resultados de estudios agregativos incluidos en las guías seleccionadas.

Resultados Los fármacos duplican la cesación comparados con placebo (tasas de 25,0 % hasta 27,0 % al combinarse con consejería). Los mayores incrementos en cesación se obtienen con ansiolíticos y antidepresivos (8,7% a 19,4%), y los menores con terapia de reemplazo nicotínico –TRN- (5,2 % a 12,9 %). La nortriptilina tiene eficacia similar al bupropion (aproximadamente 10,0 %). Con limitadas excepciones (parche e inhalador, tabletas y bupropion), las combinaciones de medicamentos no incrementan la abstinencia.

Conclusiones TRN, vareniclina, bupropion y nortriptilina son eficaces para dejar de fumar. Las combinaciones de medicamentos requieren más evidencia y deberían restringirse a personas con alta dependencia o con falla terapéutica inicial. Serían deseables análisis de costo-efectividad para valorar implementación de programas en países en desarrollo.

Palabras Clave: Cese del uso de tabaco, productos para dejar de fumar tabaco, guías de práctica clínica como asunto (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To review the efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation in the context of clinical practice guidelines (CPG).

Methods A systematic review of CPGs was conducted, aimed at adapting recommendations for Colombia following the ADAPTE methodology. Outcomes comprised 6-months or higher smoking cessation rates and intervention safety. CPGs were peer-assessed based on DELBI. Results from aggregative studies included in selected CPGs were obtained.

Results Pharmacotherapy doubles smoking cessation rates as compared with placebos (rates \rightarrow 25% and up to 27 % when combined with counseling). The highest efficacy was observed for anxiolytic and antidepressive drugs (8.7 % to 19.4 %), and the lowest for nicotine replacement therapy -NRT- (5.2 % to 12.9 %). Nortriptyline shows an efficacy similar to that of bupropion (\rightarrow 10%). With limited exceptions, combined pharmacotherapy for smoking cessation has shown no significant increase in cessation rates.

Conclusions NRT, varenicline, bupropion and nortriptyline are effective treatments for smoking cessation. Combination of drugs deserves further clinical evidence and should be restricted to highly dependent smokers or initial therapeutic failure. Cost-effectiveness analyses might help to introduce smoking cessation programs in low and middle income countries.

Key Words: Tobacco use cessation, tobacco use cessation products, practice guidelines as topic (*source: MeSH, NLM*).

El tabaquismo es responsable de más de 25 enfermedades y la principal causa de muerte evitable a nivel mundial (1). En Colombia su prevalencia oscila entre 12,8 % y 21,2%, sin que al momento exista disponibilidad amplia de medidas clínicas para su control (2,3); y adicionalmente, se ha reducido la brecha de consumo entre hombres y mujeres con inicio a edades cada vez más tempranas (4). Las medidas para cesación forman parte de políticas promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y acogidas por Colombia desde su adhesión al convenio marco para el control del tabaco (5). Esta circunstancia y el hecho de que existen tratamientos con eficacia probada para dejar de fumar imponen la necesidad de que tanto las entidades sanitarias como los profesionales de la salud dispongan de la información requerida para implementar tratamientos sustentados en la mejor evidencia disponible y ajustados al contexto nacional (6).

Las terapias para dejar de fumar incluyen intervenciones psicoterapéuticas, medicamentos y terapias alternativas. El uso de fármacos es la

intervención que de manera más consistente ha demostrado aumentar las tasas de cesación (7); sin embargo, la disponibilidad de moléculas consideradas de primera línea es limitada en diferentes regiones porque no son comercializadas (nortriptilina), por falta de cubrimiento por los sistemas de salud, por ausencia de información sobre su efectividad y seguridad (8), y en ocasiones porque existen interrogantes sobre su uso.

Por otra parte, a pesar de que no hay evidencia contundente respecto a la eficacia de algunas combinaciones de fármacos, es común su prescripción, sin valoración apropiada del perfil de seguridad(9,10). Algunos estudios plantean además la necesidad de adecuar el tratamiento a la intensidad de consumo del fumador y existe evidencia emergente respecto al manejo de recaídas y al uso de suplementos de nicotina en pacientes que aún no han dejado de fumar.

El objetivo de este artículo es revisar y valorar recomendaciones de guías de práctica clínica en relación con la eficacia y seguridad del uso de medicamentos en cesación de la adicción a la nicotina en población adulta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se adelantó una revisión sistemática para adaptación de guías de práctica clínica (GPC), utilizando la metodología propuesta por la colaboración ADAPTE (11). Los aspectos centrales de la metodología han sido descritos previamente (12). Se realizó una búsqueda sistemática de GPC que incluyeran el uso de medicamentos para cesación en monoterapia o combinados (sustitutos de nicotina, bupropion, vareniclina, clonidina, y nortriptilina). Se consultó MEDLINE, EMBASE, CINALH, Cochrane y LILACS (12). Se buscó además en portales de compiladores y desarrolladores de GPC y se hizo referenciación cruzada.

Se incluyeron GPC y revisiones sistemáticas en inglés, español, portugués y francés, publicadas entre enero de 1954 y junio de 2010. La búsqueda se actualizó a mayo de 2013. La intervención de interés fue el uso de medicamentos para cesación de adicción al tabaco, y los desenlaces clínicos tasas de cesación a 6 meses o más y seguridad de las intervenciones.

Se revisaron títulos y resúmenes de forma pareada. Las GPC que cumplieron criterios de inclusión se evaluaron por pares independientes con la herramienta DELBI que deriva sus dominios del instrumento AGREE

(13,14). Se calificó cada dominio de 0 a 100, considerando para analizar las guías con puntaje superior a 60 con rigor metodológico y aplicabilidad al contexto colombiano. Se tabularon los estimadores de efecto para las intervenciones de interés, acompañados de sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Adicionalmente se obtuvo información sobre la magnitud del efecto clínico entendida esta como la diferencia en las tasas de cesación entre la intervención de interés y su respectivo comparador (placebo u otra intervención).

RESULTADOS

Se encontraron 925 referencias (72 GPC) y se seleccionaron 17 GPC que incluían el tópico de estudio (12). Cinco guías cumplieron estándares de calidad siendo utilizadas para la adaptación (15-19).

Terapia de reemplazo nicotínico (TRN)

Las presentaciones de TRN disponibles incluyen chicles, tabletas, inhalador bucal, atomizador nasal y parches (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis de los medicamentos para cesación de tabaquismo

Terapia de reemplazo nicotínico	Dosis
Chicle	2-4 mg c/2 horas (máximo 24 mg/día)
Tabletas	2-4 mg c/2 horas (máximo 24 mg/día)
Inhalador oral	6-12 cartuchos/día.
Parches	7 mg/día con titulación descendiente desde 21 mg/día
Atomizador nasal	0,5-1,0 mg/hora (1-2 inhalaciones - Máximo 40 día)
Bupropion	300 mg/día con inicio en 150 mg/día
Vareniclina	0,5 mg c/12 h con titulación desde 0,5 mg/día
Nortriptilina	75-100 mg/día con titulación desde 25 mg/día
Clonidina	0,15-0,75 mg/ día

Todas las guías incluyen recomendaciones sobre la TRN. Fiore (15) adelantó un metanálisis sobre 80 estudios, a su vez NICE (16) basa sus recomendaciones en una revisión sistemática de Cochrane actualizada recientemente (20). Las guías de Nueva Zelanda (17) y CEMBE (Portugal) (18) revisaron resultados del metanálisis de Wu P (21); sin embargo, este metanálisis evalúa todas las TRN como un solo grupo sin discriminar por tipo de TRN; estas dos últimas guías y la del DeutchInstituteforHealthCare (CBO)(19) basan sus recomendaciones en las revisiones descritas por Fiore MC y NICE, recogiendo lo consignado en ellas.

Las tasas de abstinencia con TRN oscilan entre 19,0 % (chicles) y 26,7 % (atomizador nasal); sin embargo, el incremento absoluto con

respecto al placebo (magnitud del efecto) varía entre 5,2 % y 12,9 % (Tabla 2). Para todas las formas de TRN se encontró un incremento significativo de la abstinencia en las dos revisiones sistemáticas que fundamentan las recomendaciones de las guías, con OR entre 1,5 y 2,0 (Tabla 2). Ninguna de las formas de TRN ha demostrado superioridad sobre las otras (15,19,20).

Los efectos adversos asociados al uso de las presentaciones oral y nasal son irritación local (OR 1,87 IC95 % 1,36-2,57), hipo (OR 7,68 IC95 % 4,59-12,85) y tos (OR 2,89 IC95 % 1,92-4,43). Con los parches se describe irritación de la piel (OR 2,80 IC95 % 2,28-3,44). Otros efectos reportados independientes de la presentación son palpitaciones y dolor torácico (OR 1,9 IC95 % 1,4-2,6), náuseas y vómito (OR 1,67 IC95 % 1,37-2,04), dispepsia (OR 1,54 IC95 % 1,25-1,89) e insomnio (OR 1,42 IC95 % 1,21-1,66) (20). Las palpitaciones y el dolor torácico tienen frecuencia de aparición baja (2,5 % TRN vs 1.4 % grupo control) (15,20,22).

Tabla 2. Eficacia de medicamentos de primera y segunda línea usados en monoterapia para la cesación de la adicción al tabaco

Terapia de reemplazo nicotínico	Referencia	OR (IC 95%)	Magnitud del efecto (%)
Chicle (6-14 sem)	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,2 (1,5-3,2)	5,2
	Stead LF et al, 2012 (31)	1,5 (1,4-1,6)	6,4
Parche (6-14 sem)	Stead LF, 2012 (31)	1,6 (1,5-1,8)	6,2
	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,9 (1,7-2,2)	9,6
Tabletas	Stead LF et al, 2012 (31)	1,9 (1,6-2,4)	10,2
	Stead LF, 2012 (31)	1,9 (1,4-2,7)	8,1
Inhalador bucal	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,1 (1,5-2,9)	11,0
	Stead LF et al, 2012 (31)	2,0 (1,5-2,7)	12,0
Atomizador nasal	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,3 (1,7-3,0)	12,9
	Hughes JR et al, 2007 (23)	1,8 (1,5-2,2)	9,8
	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,0 (1,8-2,2)	10,4
	Wu P et al, 2006 (21)	1,6 (1,2-2,3)	SD
Vareniclina 1 mg	Cahill K et al, 2011 (25)	2,1 (1,5-2,8)	SD
	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,1 (1,5-3,0)	11,6
Vareniclina 2 mg	Cahill K et al, 2011 (25)	2,3 (2,0-2,7)	13,7
	Fiore MC et al, 2008 (15)	3,1 (2,5-3,8)	19,4
Nortriptilina	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,8 (1,3-2,6)	8,7
	Hughes JR et al, 2007 (23)	2,0 (1,6-2,8)	10,1
Clonidina	Gourlay SG et al (28)	1,6 (1,2-2,2)	10,6
	Fiore MC et al, 2008 (15)	2,1 (1,2-3,7)	11,2

SD: Sin dato

Bupropion SR

Las cinco guías recomiendan bupropion como primera línea para cesación (15-19). Fiore adelantó un metanálisis analizando tasas de abstinencia a 6 meses, NICE sustenta sus recomendaciones en una revisión

sistemática de Cochrane (23) que reúne datos de 14 ensayos clínicos. La guías del CBO(19), CEMBE (18) y Nueva Zelandia (17) basan sus recomendaciones en las mismas revisiones y recogen lo consignado en las guías anotadas; no obstante, las dos últimas revisan información de un metanálisis adelantado por Wu (21).

El bupropion duplica las tasas de abstinencia a 6 meses comparado con placebo con un incremento absoluto de 9,8 % a 10.4 % (OR 2,0 a 2,3 y 1,8 a 2,2 respectivamente)(15,23). Wu muestra mayor abstinencia con bupropion, pero no reporta valores agregados de tasas de abstinencia en los estudios que comparan con placebo (Tabla 2)(21). Los pacientes tratados con bupropion reportan como efectos adversos más comunes insomnio, xerostomía y náuseas. El riesgo de sufrir convulsiones tras el uso de esta sustancia es de 1 en 1000(17). Aunque se han reportado efectos adversos cardiovasculares (hipertensión, angina, palpitaciones), estos son infrecuentes y el riesgo frente a desenlaces de este tipo es mayor si se continúa fumando (24).

Vareniclina

La guía del CBO (19) es la única guía que no revisa esta sustancia; las restantes la recomiendan como de primera línea (15-18). Los estudios de vareniclina han utilizado dosis desde 0,5 mg hasta 2 mg, en ocasiones con titulación. Las tasas de abstinencia usando 1mg al día duplican las obtenidas con placebo (25,4% vs 13,8% OR 2,1 IC95 % 1,5-3,0). Los resultados tienden a ser mejores con la dosis de 2 mg al día (incremento absoluto 13,7 % a 19,4 %); sin embargo, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre dosis de 1mg y 2mg (15,25) (Tabla 2).

El metanálisis de Wu agregó estudios que utilizan diferentes dosis de vareniclina, sin especificar el manejo que se dio a los datos; adicionalmente, algunos de los estudios incluidos evaluaban tasas de abstinencia en periodos inferiores a seis meses (21). Se han reportado efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares en pacientes tratados con esta sustancia (15). Un metanálisis reciente, documentó el incremento de eventos cardiovasculares en personas con enfermedad de base estable (incremento 0,24%; OR 1,72 IC95% 1,09-2,71)(26). El uso de una dosis menor se traduce en reducción de la incidencia de efectos adversos. Por lo anotado, no se recomienda en pacientes con antecedente personal o familiar de enfermedad mental, especialmente aquellos con

enfermedad bipolar o trastornos del ánimo en quienes podría exacerbar sus enfermedades de base (27).

Nortriptilina

Las guías de Nueva Zelanda, CEMBE y CBO recomiendan su uso en primera línea (17-19). Fiore MC realizó un metanálisis en donde las tasas de abstinencia a 6 meses fueron similares a las de otros medicamentos ampliamente utilizados (22,5 % vs 13,8 % comparado con placebo; OR 1,8 IC95 % 1,3-2,6); no obstante, no recomienda su uso debido a que no está disponible para cesación en los Estados Unidos (15). Otro metanálisis de 6 estudios corrobora el incremento en las tasas de cesación comparado con placebo con una magnitud del efecto alrededor de 10,1% (OR 2,0 IC95 % 1,5-2,8) (23).

Efectos adversos frecuentes incluyen sedación, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, mareo y temblor de manos (19). La nortriptilina dificulta las capacidades mentales y físicas necesarias para realizar tareas peligrosas como conducir vehículos y manejar maquinaria pesada (19), e incrementa el riesgo de arritmias y alteración de la contractilidad miocárdica (17). A pesar de lo descrito, la mayoría de estudios reportan buena tolerancia (19).

Clonidina

Las guías de Fiore, Nueva Zelanda y CEMBE recomiendan su uso como alternativa de segunda línea por su perfil de seguridad (requiere supervisión médica)(15,17,18). El incremento absoluto en las tasas de cesación está entre 10,6 % y 11,2 % comparado con placebo (OR 1,6 a 2,1; IC95 % 1,2-2,2 y 1,2-3,7 respectivamente)(15,28). Por otra parte, se asocia a efectos adversos frecuentes como sedación, xerostomía, mareo e hipotensión postural, los cuales se relacionan directamente con la dosis y pueden interferir con el cumplimiento del tratamiento. Su suspensión abrupta se relaciona con efectos severos como agitación, cefalea e hipertensión de rebote, por lo que la supervisión médica y el ajuste de dosis es requisito para este tratamiento (15,17,18,28).

Combinación de terapias de reemplazo nicotínico (TRN)

La guía de Fiore MC (15) recomienda el uso de parche de nicotina con chicle, atomizador nasal o inhalador bucal como tratamiento de primera línea. Las guías de Nueva Zelanda (17) y CEMBE (18) recomiendan la combinación de parches con una forma de TRN auto-administrada (chicle,

tabletas o atomizador) en fumadores con alto nivel de dependencia o quienes han tenido falla con el uso de monoterapia. Por el contrario, para la guía del CBO (19) no existe claridad sobre si las combinaciones de TRN incrementan la cesación y NICE (16) recomienda no ofrecer TRN en ninguna combinación. Las recomendaciones descritas se basan en dos revisiones con metanálisis (Tabla 3). Una de ellas valora la combinación de parche a largo plazo (más de 14 semanas) con chicle o atomizador y la combinación de parche simple con inhalador bucal, encontrando un incremento significativo en las tasas de abstinencia a 6 meses comparadas con el parche solo, únicamente para las combinaciones con parche de largo plazo (OR 1,9 IC95 % 1,3-2,7)(15). La otra revisión evalúa la combinación de parche simple con chicle, atomizador, tableta e inhalador bucal, comparándola con parche, tableta o inhalador como monoterapia según corresponda; en este caso, solo las combinaciones con atomizador y tableta mostraron incremento significativo en las tasas de abstinencia (OR 2,5 y 1,3 respectivamente)(20). Fiore(17) reporta tasas de abstinencia a 6 meses. Los restantes estudios reportan entre 6 y 12 meses.

Tabla 3. Eficacia de combinaciones de medicamentos para la cesación de la adicción al tabaco

Intervención	Comparador	Referencia	OR, IC 95%
Terapias de reemplazo nicotínico			
Parche largo plazo + chicle o atomizador nasal	Parche	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,9 (1,3-2,7)
Parche + chicle	Parche	Stead LF et al, 2012 (31)	1,8(1,0-2,9)
Parche + atomizador	Parche	Stead LF et al, 2012 (31)	2,5(1,4-4,5)
Parche + tableta	Parche o tableta	Stead LF et al, 2012 (31)	1,3 (1,2-1,5)
Parche + inhalador	Parche	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,1 (0,7-1,9)
TRN con otros medicamentos			
Parche + bupropion	Parche o inhalador	Stead LF et al, 2012 (31)	0,5 (0,2-1,5)
Parche + bupropion	Parche	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,3 (1,0-1,8)
Parche + bupropion	Bupropion	Stead LF et al, 2012 (31)	1,2 (0,7-1,7)
Goma de mascar + bupropion	Bupropion	Stead LF et al, 2012 (31)	1,1 (0,8-1,6)
Tabletas + bupropion	Bupropion	Stead LF et al, 2012 (31)	1,3 (1,1-1,6)
Parche+ nortriptilina	Parche	Fiore MC et al, 2008 (15)	0,9 (0,6-1,4)
	Parche*	Hughes JR et al, 2007 (23)	1,3 (1,0-1,7)
Medicamentos y consejería			
	Medicación	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,4 (1,2-1,6)
Consejería + medicación**	Consejería	Fiore MC et al, 2008 (15)	1,7 (1,3-2,1)
	Consejería	Stead LF et al, 2012 (31)	1,8 (1,7-2,0)

* El metanálisis incluye un estudio en donde se administraron diferentes tipos de TRN; ** No se especifican los medicamentos utilizados. Los estudios incluidos se refieren esencialmente a bupropion

Algunas de las recomendaciones pueden basarse en la observación de mayor eficacia de las combinaciones descritas cuando se comparan con el placebo (OR 2,0 a 3,6 con magnitud del efecto 10,5 % a 22,7 %)(15),

pero sin comparar con monoterapia. No se han reportado mayores eventos adversos cuando se combinan diversas presentaciones de TRN(20).

TRN en combinación con otros medicamentos

Fiore (15) recomienda la combinación de TRN con bupropion y la guía del CBO (19) sugiere que la nortriptilina en combinación con TRN es una alternativa más efectiva que el uso de parches solos. Las guías restantes no recomiendan dichas combinaciones y NICE (16) dice que no se deben ofrecer combinaciones.

Algunos análisis evalúan datos agregados de cualquier TRN en combinación con bupropion frente al bupropion solo, encontrando un incremento significativo en tasas de abstinencia (OR 1,2 IC95 % 1,1-1,4) (20); no obstante, el análisis disgregado para cada combinación de TRN no supera la eficacia de la monoterapia (Tabla 3), con excepción del uso conjunto de bupropion y tableta de nicotina (OR 1,3 IC95 % 1,1-1,4).

Por otra parte, Fiore (15) y el CBO (19) recomiendan el uso de nortriptilina más parches de nicotina con base en resultados de un ensayo clínico que se observó una diferencia absoluta de 13,0 % frente al placebo (29); no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Un metanálisis (15) reporta una tasa de abstinencia de 27,3 % con el uso combinado de estos dos medicamentos, con OR 2,3 (IC95 % 1,3-4,2) frente al placebo; sin embargo, la combinación frente al uso de parches no muestra mayor efectividad (OR 0,9 IC95 % 0,6-1,4). Estos resultados coinciden con otra revisión sistemática sobre el uso de antidepresivos como terapia de cesación, la que concluye que la evidencia es insuficiente para determinar si la adición de nortriptilina a la TRN tiene beneficios en la cesación del tabaquismo (RR 1,3 IC95 % 1,0-1,7) (23). No se encontró información sobre efectos adversos de las combinaciones diferentes a lo mencionado para monoterapia (20).

La guía de Fiore recomienda el uso de vareniclina en monoterapia teniendo en cuenta el efecto de interacción farmacológica que puede ocurrir entre la vareniclina y TRN sobre los receptores de nicotina (15). De igual forma, la guía de Nueva Zelanda no recomienda la combinación de vareniclina con otra medicación (17).

Otras combinaciones de medicamentos

NICE recomienda no utilizar vareniclina y bupropion en combinación

(16); las guías restantes no mencionan esta combinación. Sólo se encontró un ensayo clínico de fase II sin grupo control que evalúa la combinación de estas dos moléculas, reportando tasas de abstinencia de 58,0 % a los 6 meses (IC95% 74-85), sin incremento de los eventos adversos (30).

Combinación de medicamentos y consejería

NICE (16) y Fiore (15) mencionan explícitamente la conveniencia de esta combinación; las otras guías no hacen referencia a ella. Fiore realizó un metanálisis al respecto; el primero incluyó 18 estudios que evalúan la efectividad de la consejería asociada a medicación en comparación con medicación sola, encontrando tasas de abstinencia de 27,6 % y 21,7 % respectivamente (OR 1,4 IC95 % 1,2-1,6); el segundo incluyó 9 estudios y comparó la combinación consejería más medicación frente a consejería sola, con tasas de abstinencia 22,1 % y 14,6 % respectivamente (OR 1,7 IC95 % 1,3-2,1)(15). Otra revisión reciente evaluó esta misma combinación encontrando beneficios significativos comparados con el cuidado habitual, la consejería breve o una intervención menos intensiva (RR 1,8 IC95 % 1,7-2,0) (31)(Tabla 3)

NICE recomienda un programa de soporte intensivo combinando medicamentos con consejería (16). Esta recomendación se basa en resultados de 6 estudios observacionales no analíticos y un estudio observacional analítico de buena calidad, los cuales muestran tasas de cesación a corto plazo (semana 4) entre 39,0 % y 57,0 % y a largo plazo entre 13,0 % y 23,4 % (semana 52)(32).

DISCUSIÓN

La intervención clínica en cesación del tabaquismo con mayor eficacia es el uso de medicamentos. En general, la utilización de fármacos duplica la probabilidad de dejar de fumar comparada con placebo, con tasas de cesación a 6 meses alrededor del 25,0 % (15-19). Esta eficacia puede incrementarse cuando la medicación se combina con consejería, alcanzando tasas de éxito hasta de 27,6 % (15).

La TRN, bupropion, vareniclina y nortriptilina son considerados de primera línea y por tanto su elección dependerá de la preferencia del paciente, la existencia de condiciones asociadas en el fumador (convulsiones, enfermedad psiquiátrica o cardiovascular, etc.), la tolerancia frente a la aparición de efectos adversos y el acceso que se tenga a la molécula en

particular (15-19). En Colombia existe una restricción importante en este sentido pues ninguno de estos fármacos está disponible en el Plan de Salud (POS) y la nortriptilina (medicamento de menor costo) no se comercializa. Esta situación limita de manera importante el uso extendido de tratamientos de cesación, aminorando el impacto de estas intervenciones a nivel colectivo. El único medicamento disponible en el plan de salud colombiano es la clonidina, la cual tiene eficacia probada, pero tiene restricciones en su uso debido a su perfil de seguridad (15,28). Respecto a la vareniclina, dado que no hay evidencia sobre la superioridad de dosis de 2 mg frente a 1 mg, sería conveniente iniciar con dosis bajas (0,5 mg/día), titulando progresivamente de acuerdo a la respuesta del paciente y sin exceder en ningún caso los 2 mg/día, proceso particularmente relevante en pacientes con enfermedad cardiovascular o trastornos neuropsiquiátricos (12).

Pese a los beneficios mencionados, el tratamiento de cesación con fármacos aún plantea serios interrogantes. El primero de ellos se relaciona con la duración del efecto y el incremento en las recaídas luego de 12 meses de tratamiento. Esto último es de especial interés con el uso de TRN, debido a que estudios con seguimiento superior a 1 año muestran un número de recaídas similar en personas que utilizaron TRN o placebo, con sobreestimación de la eficacia de los sustitutos de nicotina en un 30,0 % si se valoran las tasas de cesación en lapsos de tiempo inferiores a los 12 meses, tal y como fue considerado en la presente revisión (32). Estos hallazgos han sido corroborados en estudios de cohorte, en los que la intensidad del consumo se comporta como un factor de riesgo para las recaídas independiente del uso o no de TRN (33).

En segundo lugar, los pacientes con alto consumo y dependencia importante a la nicotina necesitan tratamientos más intensivos, por ello la evidencia apoya el uso combinado de TRN de dosis fijas con aquellos que permiten graduar su consumo a libre demanda (tableta, atomizador o chicle) (15,20). El uso de otros medicamentos combinados aún requiere mayor investigación, pues no hay pruebas contundentes respecto al incremento de la eficacia a largo plazo (especialmente para la combinación de TRN con bupropion, vareniclina o nortriptilina) (20,34). En todos los casos está demostrado que combinar medicamentos con consejería es más útil que cualquiera de las dos opciones de manera independiente (15,16). Igual que para los medicamentos, en la consejería existe una relación dosis respuesta entre tasas de abstinencia y número de sesiones realizadas junto al uso de medicación. En los pacientes que no desean asistir al programa intensivo

se recomienda realizar consejería breve y ofrecer medicación en el nivel de contacto inicial (16).

En tercer lugar, algunos estudios valoran el uso de medicamentos en sujetos no motivados para dejar de fumar o en aquellos que aún no se sienten listos para hacerlo, encontrando un aumento en las tasas de cesación a 6 meses con la TRN frente a placebo (OR 2,06 IC95 % 1,3-3,1), sin incremento del riesgo respecto a la aparición de efectos adversos (muerte OR 1,0 IC95 % 0,2-4,0; eventos adversos serios OR 1,2 IC95 % 0,8-1,5; interrupción del tratamiento por eventos adversos OR 1,2 IC95 % 0,6-2,5)(35).

Una limitación de esta revisión es el hecho de no analizar sistemáticamente estudios primarios debido al importante volumen de guías de práctica clínica de buena calidad publicadas sobre el tema, lo que puede llevar a pérdida de información. Finalmente, dado que la eficacia de la terapia farmacológica en los resultados presentados es consistente, consideramos necesario introducir su uso en la rutina de los servicios a fin de apoyar la reducción de la epidemia de tabaco y las consecuencias de la misma sobre la salud de las poblaciones. No obstante, los costos de las diferentes alternativas deberían evaluarse en análisis económicos para tomar decisiones ajustadas a la realidad de cada país •

Agradecimientos: Agradecemos a los doctores Felipe Zamora, Mónica Ballesteros y Daniel Anzola por el apoyo recibido en el componente metodológico. La revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Grupo elaborador de guías de cesación del INC: Plutarco García-Herreros, Juan Sebastián Castillo, Natalia Camacho, Javier Gómez, Luis Gabriel Bernal.

Conflictos de interés: Nelson Páez ha recibido patrocinio de Pfizer, Astrazeneca, Glaxo y Bayer para la asistencia a congresos científicos y ha participado en estudios patrocinados por Astrazeneca, Bayer y Schering-Plough. Los restantes autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. WorldHealthOrganization. Report on the global tobacco epidemic. Switzerland: WHO; 2011.
2. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, CENDEX, S.E.I S.A. Encuesta Nacional de Salud 2007. 1ª Ed. Bogotá D.C.: Ministerio de la Protección Social; 2009.
3. Ministerio de Salud. II Estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas-ENFREC II. Bogotá D.C: Ministerio de Salud; 1999.

4. Ericksen M, Mackay J, Ross H. The tobacco atlas, 4th edition. The American Cancer Society; 2012.
5. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Ginebra: OMS; 2003.
6. Lemmens V, Oenema A, Knut IK, Bruj J. Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. *Eur J Cancer Preven.* 2008;17:535-44.
7. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;179:135-44.
8. República de Colombia. Comisión de Regulación en Salud (CRES). Acuerdo 029 de 2011. Plan Obligatorio de Salud. Diario Oficial No. 48298 del 30 de diciembre de 2011.
9. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC. Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:947-54.
10. Fiore MC, Baker TB. Treating Smokers in the Health Care Setting. *N Engl J Med.* 2011;365:1222-31.
11. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE process: resource toolkid for guideline adaptation. Version 2.0. [Internet]. Disponible en: <http://www.g-i-n.net>. Consultado en agosto 2013.
12. Alba LH, Murillo R, Becerra N, Páez N, Cañas A, Mosquera C, et al. Recomendaciones para la cesación de la adicción al tabaco en Colombia: guía de práctica clínica basada en la evidencia. *Biomédica.* 2013; 33(2) 186-204.
13. Association of the Scientific Medical Societies in Germany & Agency for Quality in Medicine. German Instrument for Methodological Guideline Appraisal (DELBI). Version 2005/2006 + Domain 8 (2008). [Internet]. Disponible en: <http://www.english.delbi.de>. Consultado en agosto 2013.
14. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia; 2010.
15. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. London; 2008.
17. Ministry of Health. New Zealand smoking cessation guidelines. Wellington: Ministry of Health; 2007.
18. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidencia (CEMBE). Clinical practice guideline on smoking cessation. Lisboa; 2008.
19. Deutch Institute for Health Care CBO. Guideline treatment of tobacco dependence. Den Haag (The Netherlands); 2006.
20. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012;11: CD000146.
21. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2006;6:300.
22. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *TobInduc Dis.* 2010;8: 8.
23. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2011;1:CD000031.

24. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24:946-55.
25. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2011;2: CD006103.
26. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:1359-66.
27. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in Smoking Cessation. *Drug Saf.* 2009;32:119-35.
28. Gourlay SG.; Stead LF.; Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008;3:CD000058.
29. Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C, Miyoshi T, Fryer GE. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine.* 2004;164:2229-33.
30. Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2009;11:234-9.
31. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008286.
32. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control.* 2006;15:280–85.
33. Alpert HR, Connolly GN, Biener L. A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation. *Tob control.* 2012; doi 10.1136.
34. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC. Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:947-54.
35. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;338:b1024.