



REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



SECCIÓN BIBLIOGRÁFICA

Selección bibliográfica: tabaquismo

S. Solano-Reina^a, J.I. de Granda-Orive^{b,*}, C.A. Jiménez-Ruiz^c, Á. Ramos Pinedo^d,
S. Flores Martín^e y Grupo de Tabaquismo de Neumomadrid

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cUnidad Especializada de Tabaquismo, Comunidad de Madrid, Madrid, España

^dServicio de Neumología, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España

^eServicio de Neumología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

Tratamiento. Treatment

Leung KL, Pataño FM, Rosser WW.
Gastrointestinal adverse effects of varenicline at maintenance dose: a meta-analysis.
BMC Clinical Pharmacology. 2011;11:15. <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/11/15>.

El propósito de este estudio fue analizar la extensión y el alcance de los efectos adversos gastrointestinales de vareniclina cuando se utiliza a dosis de mantenimiento (1 mg dos veces al día) en el abandono del tabaco.

En cuanto a los métodos utilizados, se llevó a cabo un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados publicados en PUBMED y EMBASE de acuerdo con las Guías PRISMA. Los estudios seleccionados cumplían los siguientes criterios:

- 1) Duración al menos de seis semanas.
- 2) Dosis convencional de inicio, seguida de la dosis de mantenimiento de 1 mg dos veces al día.
- 3) Diseño de estudio aleatorizado y controlado con placebo.
- 4) Datos recogidos sobre los efectos adversos: náusea, estreñimiento y flatulencia. Los datos fueron simplificados

dentro de un *pool* de *odd ratios* (OR) basado sobre un modelo de efectos aleatorizado. La calidad de los estudios fue también comprobada mediante las valoraciones sobre el factor de sesgo de la Cochrane.

Como resultado, fueron identificados 98 estudios potencialmente relevantes, de los cuales, doce reunían los criterios finales de inclusión ($n = 5114$). Todos los estudios informaron de efectos adversos sobre náuseas, los cuales llegaron a una OR de 4,45 (IC 95%: 3,79-5,23, $p < 0,001$; $I^2 = 0,06\%$, IC = 0%-58,34%) y un NNH (número necesitado para generar daño, basado en la OR de los efectos adversos) de cinco. Ocho estudios ($n = 3539$), contenían datos sobre estreñimiento hasta un OR de 2,45 (IC 95%: 1,61-3,72, $p < 0,001$; $I^2 = 34,09\%$, IC = 0%-70,81%) con un NNH de 24. Finalmente, cinco estudios ($n = 2516$) informaron de efectos adversos como flatulencia, el cual, llegó a un OR de 1,74 (IC 95%: 1,23-2,48, $p < 0,002$; $I^2 = 0\%$, IC = 0%-79,2%) con un NNH de 35.

En conclusión, el uso de vareniclina a la dosis de mantenimiento por un periodo de más de seis semanas se asoció con efectos gastrointestinales. En términos realistas, por cada cinco sujetos tratados habrá un evento de náusea, y por cada 24 y 35 sujetos tratados, se esperará un evento de estreñimiento y flatulencia respectivamente.

Comentado por: S. Solano-Reina

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igo01m@gmail.com (J.I. de Granda-Orive).

Genética y dependencia. Genetic and nicotine dependence

Chen L, Baker T, Gruzca R, Wang J, Johnson E, Breslau N, et al.
Dissection of the Phenotypic and Genotypic Associations with nicotinic dependence.
 Nicotine and Tobacco Research. 2012;(4):425-33.

Existe evidencia demostrada de que la dependencia a la nicotina se asocia con cuatro variantes genéticas: rs16969968, rs6474412, rs3733829, y rs1329650. En este trabajo se analizó cómo estas variantes genéticas se relacionan con la dependencia a la nicotina definida mediante diferentes magnitudes y categorías.

Respecto a los métodos aplicados, se estudiaron cuatro variantes genéticas en 2.047 sujetos (1.062 casos y 985 controles). La dependencia a la nicotina fue evaluada mediante múltiples medidas, incluyendo el test de Fagerström por la dependencia a la nicotina, Manual de diagnóstico y estadística de enfermedades mentales (DSM-IV) de la dependencia a la nicotina, la escala del síndrome de dependencia a la nicotina, y del Inventario Wisconsin de motivos de la dependencia al tabaco. El número de cigarrillos consumidos por día (CPN) y el tiempo transcurrido hasta al primer cigarrillo (THP) en la mañana fueron también examinados.

Como resultado, entre las variantes, la intensidad y la asociación de los efectos fue más amplia para el rs16969968, con medidas de *craving* y grado de fumador severo, especialmente en cigarrillos fumados por día (NCD), mostrando los más intensos efectos. Trascendentes pero con asociaciones débiles, se encontraron para las variantes rs6474412 y rs3733829, pero no para la rs1329650. En ninguna de las otras pruebas empleadas para estudiar la conducta de fumar se observó una asociación genética tan fuerte con estas variantes, como con la medida del NCD.

Las conclusiones a las que se llegó fueron que el NCD es una importante y fácil medida que capta en gran parte las asociaciones genéticas del CHRNA5 y la dependencia a la nicotina, incluso cuando otras medidas muy frecuentemente utilizadas para el estudio de la conducta de fumar son examinadas. El gen CHRNA5 está íntimamente asociado con fumar de modo compulsivo y con intenso *craving*. El NCD es una simple medida de gran importancia, porque nos sirve para evaluar y valorar la exposición tóxica procedente del humo del tabaco, lo cual es un determinante de la génesis de enfermedades como el cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos deberían ser tenidos en cuenta para mejorar y validar el diagnóstico de la dependencia a la nicotina, incluyendo el Manual de DSM-V.

Comentado por: S. Solano-Reina

Epidemiología. Epidemiology

Jarvis MJ, Sims M, Gilmore A, Mindell J.
Impact of smoke-free legislation on children's exposure to secondhand smoke: cotinine data from the Health Survey for England.
 Tobacco Control. 2012;21:18-23.

La legislación que prohíbe fumar en los lugares públicos cerrados en Inglaterra entró en vigor en el mes de julio de 2007. El objetivo de este estudio fue examinar el impacto de la prohibición sobre la exposición de niños en el domicilio a la contaminación ambiental por humo de tabaco (CAHT).

Los métodos utilizados siguieron un estudio transversal reiterado sobre la población general en Inglaterra. Los participantes eran niños no fumadores de 4-15 años, confirmado por la medida de cotinina en saliva, durante los años de 1998-2008, sobre un total de 10.825 participantes a lo largo de estos años.

Las principales variables del estudio fueron: la proporción de niños que vivían en hogares libres de humo; la proporción de niños con concentraciones de cotinina no detectables; y cálculo de la media geométrica como un objetivo indicador global de la exposición a la CAHT.

En cuanto a los resultados, considerablemente más chicos con padres fumadores vivían en hogares libres de humo en el año 2008 (48%; IC 95%: 43%-51%) que en el año 2006 (35%; IC 95%: 29,7%-41,7%) o durante los primeros meses del 2007, inmediatamente antes de que la ley entrará en vigor (30,5%; IC 95%: 19,7%-43,9%). Un total de 41,1% (IC 95%: 38,9%-43,4%) de los niños, tenían una cotinina no detectable en 2008, en contraste con un 34% (IC 95%: 30,8%-37,3%) en 2006. La media geométrica de cotinina combinada en todos los niños fue de 0,21 ng/ml (IC 95%: 0,20-0,23) en el 2008, ligeramente más baja que en 2006, 0,24 ng/ml (IC 95%: 0,21-0,26).

En conclusión, las predicciones sobre que la legislación del año 2007 en cuanto a la prohibición de fumar en los lugares públicos cerrados afectaría negativamente a la exposición de los niños a la CAHT en casa no fue confirmada. Las prohibiciones de fumar en lugares públicos reduce la CAHT en los adultos, pero los efectos sobre los niños estaban menos claros, al existir algunos temores, que podría aumentar en los niños, al desplazar los padres fumadores su conducta al hogar.

Mientras que la exposición global a la CAHT no ha sido enormemente alterada por la prohibición, aunque sí ha descendido, la tendencia hacia la aceptación de hogares libres de humo por parte de los padres que son fumadores ha sido recibida con un impulso esperanzador. Este estudio observacional ha revelado que la adopción de hogares libres de humo por los padres fumadores se ha incrementado significativamente después de la prohibición, sugiriendo que esta legislación puede haber ayudado a reforzar una emergente norma social que favorece y aprueba las restricciones de la conducta de fumar.

Comentado por: S. Flores Martín

Tratamiento. Treatment

Critchley JA, Capewell S.

Withdrawn: smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease.

Cochrane Database Syst Rev. 2012;15;2:CD00304 1.

El objetivo de este estudio señala que aunque es conocida, y no existe ninguna duda de la importancia del tabaquismo como factor de riesgo de las enfermedades coronarias, la rapidez y la magnitud de la reducción del riesgo cuando un paciente con enfermedad coronaria deja de fumar esta todavía sujeta a debate. Por ello el objetivo de esta revisión Cochrane fue estimar la magnitud de la reducción del riesgo cuando un fumador con enfermedad coronaria deja de fumar.

En cuanto a los métodos utilizados, los autores encontraron 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión considerados para este metaanálisis.

Como resultados se encontró una reducción del riesgo del 36% (RR) en aquellos pacientes que dejaron de fumar tras un evento coronario al compararlos con aquellos que continuaron fumando. Igualmente se encontró una reducción de infartos de miocardio no fatales (RR: 0,68; IC 95%: 0,57 a 0,82). Este metaanálisis no fue capaz de determinar cómo de rápido se reducía el riesgo de mortalidad tras dejar el consumo de tabaco.

Respecto a las conclusiones a las que se llegó, dejar de fumar está asociado a una reducción sustancial del riesgo por cualquier causa de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria. Esta reducción del riesgo del 36% es sustancial al compararla con otras terapias de prevención secundaria cardiovascular como el descenso del colesterol.

Comentado por: Á. Ramos Pinedo

Tratamiento. Treatment

Prochaska JJ, Hilton JF.

Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis.

BMJ. 2012;344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.

El objetivo del estudio fue examinar el riesgo de eventos cardiovasculares serios con el tratamiento con vareniclina usado para ayudar a dejar de fumar.

Como método, el metaanálisis incluyó ensayos aleatorizados, controlados con placebo de fumadores activos en los que se comparaba el uso de vareniclina con un control inactivo y en el que se informara de efectos adversos. Se definió evento cardiovascular serio a aquel que se producía durante el tratamiento o hasta 30 días después de haberlo dejado, e incluía cualquier episodio de naturaleza isquémica o arritmica (infarto de miocardio, angina de pecho, revascularización coronaria, enfermedad arterial coronaria, ataques isquémicos transitorios, muerte súbita o muerte debida a una causa cardiovascular y insuficiencia cardiaca congestiva).

Respecto a los resultados fueron identificados 22 ensayos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Las tasas de eventos adversos cardiovasculares serios fueron del 0,63% (34/5431) en el grupo de tratamiento con vareniclina y de 0,47% (18/3810) en el grupo placebo. La diferencia de riesgo estimada entre ambas tasas, 0,27% (IC 95%: -0,10 a 0,63; $p = 0,15$), basándose en los 22 ensayos no mostró en ningún caso diferencias clínicas ni estadísticas significativas. Para comparaciones, el riesgo relativo (1,40; 0,82 a 2,39; $p = 0,22$), Mantel-Haenszel odds ratio (1,41; 0,82 a 2,42; $p = 0,22$), y la Peto odds ratio (1,58; 0,90 a 2,76; $p = 0,11$), todas basadas en 14 ensayos con al menos un evento, también indicó una diferencia no significativa entre el grupo con vareniclina y el grupo placebo.

Podemos concluir que este metaanálisis, que incluye todos los ensayos publicados hasta este momento, se centró en eventos cardiovasculares que ocurrieran mientras se utilizaba el tratamiento, no encontrando un incremento de eventos cardiovasculares comparado con placebo al emplear vareniclina para ayudar a dejar de fumar.

Comentado por: J.I. de Granda-Orive

Tratamiento. Treatment

Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A.

Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial.

Eur Respir J. 2012; [Epub ahead of print]. PMID: 22323576.

De todos es conocido el intento que existe de buscar terapias sustitutivas de nicotina que presenten mejores resultados de abstinencia tabáquica. El uso de un espray bucal de nicotina para ayudar a dejar de fumar tiene ventajas sobre otras formas de liberación rápida, ya que se produce un alto pico de nicotina y un alivio rápido del craving. El objetivo de este trabajo fue valorar la eficacia y seguridad del espray oral de nicotina en un grupo de fumadores que deseaban dejar de fumar.

En cuanto al método y resultados obtenidos, se diseñó como estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se evaluó abstinencia continua (aseveración oral y verificación mediante determinación de monóxido de carbono en aire exhalado) entre la semana segunda y la sexta, a la semana número 24 y a la 52 en 479 fumadores ($\geq$ un cigarrillo al día) que fueron tratados bien con espray oral durante doce semanas ($n = 318$) o con placebo ($n = 161$) y con tratamiento conductual de baja intensidad. Los fumadores incluidos en el grupo de tratamiento activo consiguieron de forma significativa mayores tasas de abstinencia continua al compararlos con el grupo placebo de la semana segunda a la sexta (26,1% frente a 16,1%; RR: 1,62; IC 95%: 1,09-2,41), a la semana 24 (15,7% frente a 6,8%; RR: 2,30; IC 95%: 1,23-4,30) y a la semana 52 (13,8% frente a 5,6%; RR: 2,48; IC 95%: 1,24-4,94). La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, teniendo un 9,1% de los sujetos incluidos en grupo activo que dejar el espray frente a un 7,5% en el grupo placebo.

Conclusión, el espray oral de nicotina presenta mayores tasas de abstinencia continua de forma significativa que el placebo.

Comentado por: J.I. de Granda-Orive

Tratamiento. Treatment

Williams JM, Anthenelli RM, Morris CH, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al.

A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.

J Clin Psychiatry 2012;73(5):654-60.

El consumo de tabaco es de alta prevalencia entre los pacientes esquizofrénicos o con trastornos psicoafectivos. El objetivo de este estudio es analizar la eficacia y la seguridad de vareniclina en el tratamiento del tabaquismo de fumadores con estos procesos.

En cuanto al método utilizado, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de vareniclina en estos sujetos mediante la valoración de la presencia de efectos adversos y cambios en las puntuaciones de las escalas psiquiátricas desde la visita basal hasta la semana 24. Se evaluó la abstinencia puntual de una semana a las 12 y 24 semanas de seguimiento, verificada mediante medición de niveles de CO en aire espirado.

Los resultados fueron que 84 participantes recibieron vareniclina y 42 recibieron placebo. A las doce semanas 16 de los 84 pacientes que habían utilizado vareniclina (19,0%) cumplieron con los criterios de cesación frente a dos de los 43 (4,7%) que habían utilizado placebo ($P = 0,046$).

A la semana 24 las cifras fueron de 10/84 (11,9%) para los pacientes tratados con vareniclina y 1/43 (2,3%) para los tratados con placebo ($P = 0,090$).

El total de efectos adversos fue similar en ambos grupos, no hubo cambios significativos en la sintomatología de esquizofrenia, o en las puntuaciones de estos de ánimo y ansiedad. La frecuencia de ideación suicida fue de 6,0% (vareniclina) y 7,0% (placebo) ($P = 1,0$). Hubo un intento de suicidio en el grupo de vareniclina en un sujeto con una historia de intentos similares que no se completaron.

Respecto a las conclusiones, vareniclina fue bien tolerada, sin evidencia de exacerbación de los síntomas esquizoide y se asoció con elevación significativa de las tasas de cesación a las doce semanas. Los hallazgos sugieren que vareniclina es un tratamiento útil en pacientes fumadores con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos.

Comentado por: C.A. Jiménez- Ruiz

Tratamiento. Treatment

Sandoya E, Zabert G, Bianco E, Jiménez-Ruiz CA.

Efectos cardiovasculares de la vareniclina: revisión sistemática y metaanálisis

Rev Urug Cardiol. 2011;26:244-49.

La vareniclina es un medicamento efectivo para dejar de fumar, pero recientemente se ha planteado que su empleo se asociaría a un aumento de eventos cardiovasculares graves. Con la finalidad de verificar este aspecto se realizó una revisión sistemática y metaanálisis del impacto de la vareniclina sobre la muerte de causa cardiovascular, el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

En cuanto a la metodología y resultados obtenidos en el estudio, se realizó una búsqueda en Medline, en la base de datos de ensayos clínicos *ClinicalTrials.gov* y en la base de datos de la industria farmacéutica *Clinical Study Results.org*, empleando el término "varenicline", incluyendo las publicaciones existentes hasta el 30 de agosto de 2011, incluyéndose en el análisis a todos los ensayos clínicos randomizados que compararon vareniclina con placebo, los que fueron realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Hubo 0,3% (18/5.200) eventos cardiovasculares graves con vareniclina y 0,2% (8/3.656) con placebo, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa: odds ratio 1,91 IC 95% 0,84-0,94.

En conclusión, vareniclina es un fármaco efectivo para la cesación de tabaquismo y su administración podría estar asociada con un leve aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares graves, pero aún ante esta eventualidad mantendría un adecuado perfil de riesgo-beneficio.

Comentado por: C.A. Jiménez- Ruiz