



ORIGINAL

Prescripción de fármacos para la deshabituación tabáquica. Análisis retrospectivo del área de salud de Zamora



Raúl Majo García^{a,*}, Daniel Fernández-García^b, María Nélida Fernández-Martínez^c,
 María Guadalupe Espinosa Villoria^a, Laura Amaro Rodríguez^a
 y Manuel Angel Ruiz Cimarras^a

^a Centro de Salud de Sanabria, Gerencia Atención Primaria Zamora, Gerencia Asistencia Sanitaria Zamora, Gerencia Regional de Salud Castilla y León (SACYL), Puebla de Sanabria, Zamora, España

^b Health Research Nursing Group (GREIS), University of Leon, Department of Nursing and Physiotherapy, University of Leon, León, España

^c Department of Biomedical Sciences, Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of Leon, León, España

Recibido el 17 de abril de 2024; aceptado el 18 de junio de 2024

Disponible en Internet el 23 julio 2024

PALABRAS CLAVE

Cese del uso de tabaco;
 Citisina;
 Citisiniclina;
 Fumar tabaco;
 Atención primaria de salud

Resumen

Objetivo: Analizar la prescripción de fármacos para ayudar a dejar de fumar y detectar si existen diferencias por edad o sexo.

Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo.

Emplazamiento: Área de Salud de Zamora.

Participantes: Personas con intentos de deshabituación tabáquica empleando fármacos financiados en el periodo de 2020 a 2023.

Intervenciones: Solicitud del consumo farmacéutico de vareniclina, bupropión y citisina al Sistema de Información de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Mediciones principales: Número de intentos de deshabituación por persona, principio activo, número de envases por cada intento, año, edad y sexo. Análisis descriptivo y estadístico mediante el programa SPSS© versión 20.

Resultados: Intentaron dejar de fumar con fármacos 2.581 personas, realizando un intento 2.206 y varios intentos 375 personas. La edad media fue de 50,7 años (IC 95%: 50,2-51,1). No se encontraron diferencias significativas para la edad ($p=0,71$) ni el sexo ($p=0,74$). Se detectó una preferencia de prescripción de vareniclina respecto a bupropión y un bajo cumplimiento farmacológico, recogiendo un solo envase de medicación cerca del 50% de los casos. Se realizaron 1.680 intentos de deshabituación con citisina en 2023, equivaliendo al 55,4% del total de los principios activos empleados en los 4 años. La tasa estimada de incidencia acumulada de intentos de deshabituación con fármacos en fumadores entre los 18 y 65 años fue del 11,9%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmajo@saludcastillayleon.es (R. Majo García).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103049>

0212-6567/© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: La intervención con fármacos tuvo un bajo alcance y un escaso cumplimiento del tratamiento recomendado. Es fundamental enfatizar en el seguimiento del paciente y adherencia farmacológica.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Tobacco use
cessation;
Cytisine;
Cytisinicline;
Tobacco smoking;
Primary health care

Prescription of drugs for smoking cessation. Retrospective analysis of the health area of Zamora

Abstract

Objective: To analyze the prescription of drugs to aid smoking cessation and to detect whether there are differences by age or sex.

Design: Retrospective cohort study.

Site: Zamora Health Area.

Participants: Persons with smoking cessation attempts employing drugs funded in the period from 2020 to 2023.

Interventions: Request of pharmaceutical consumption of varenicline, bupropion and cytisine to the Pharmacy Information System of the Regional Health Management of Castilla y León.

Main measurements: Number of quit attempts per person, treatment drug, number of medication containers per attempt, year, age and sex. Descriptive and statistical analysis using SPSS® v. 20.

Results: 2581 people tried to quit smoking with drugs, 2206 made one attempt and 375 made several attempts. Mean age was 50.7 years (95% CI: 50.2-51.1). No significant differences were found for age ($P=.71$) or sex ($P=.74$). There was a preference for prescribing varenicline over bupropion and low drug compliance, with only one container of medication being collected in about 50% of cases. A total of 1680 attempts were made to quit using cytisine in 2023, equivalent to 55.4% of the total number of treatment drugs used in the four years. The estimated cumulative incidence rate of drug withdrawal attempts in smokers between 18 and 65 years of age was 11.9%.

Conclusions: The drug intervention had a low reach and poor compliance with the recommended treatment. It is essential to emphasize patient follow-up and drug adherence.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tabaquismo es una enfermedad adictiva física y psicológica, además de ser una conducta aprendida y una dependencia social¹. Siendo la causa que más años de vida perdidos ajustados por discapacidad produce, fumar es agravante del asma y principal, aunque no exclusiva, causa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También es factor de riesgo para 6 de las 8 principales causas de mortalidad en el mundo². La prevalencia en España de personas fumadoras a diario para los mayores de 15 años se sitúa en el 23,3% para los varones y en el 16,4% para las mujeres, siendo el consumo de tabaco especialmente elevado entre los 25 y 64 años de edad³. En los últimos 4 años, la edad media de inicio en el consumo de tabaco ha sido los 16,6 años. De los fumadores a diario, un 64,2% se ha planteado alguna vez en la vida dejar de fumar y el 41,9% se lo ha planteado y lo ha intentado⁴.

El tratamiento cognitivo conductual y los fármacos para ayudar al paciente motivado a dejar de fumar son eficaces⁵, pero las tasas de cese del tabaquismo aumentan al emplear ambas terapias de forma combinada⁶.

Desde principios del año 2020 el Sistema Nacional de Salud incluyó la vareniclina y el bupropión en la prestación farmacéutica como parte de las herramientas de la estrategia integral para disminuir el consumo del tabaco en España. Para el bupropión la duración del tratamiento financiado⁷ es de 9 semanas con 2 envases de medicación, siendo en la vareniclina 3 envases para completar una pauta de 12 semanas. En la citisina o citisinicline⁸ la prescripción desde 2023 consta de un envase con 100 comprimidos de 1,5 mg para la realización de una pauta estándar descendente de 25 días. Debido a un límite más restrictivo de presencia de la impureza N-nitrosovareniclina que contenían, en septiembre de 2021 se retiraron todos los lotes del mercado de vareniclina⁹. La disponibilidad del bupropión ha sido limitada desde finales de 2022 y solamente en Navarra y en Canarias se financia la terapia sustitutiva con nicotina (TSN). Recientemente la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la guía para la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica por parte de enfermería en deshabituación tabáquica¹⁰. En ella se incluyen a la citisinicline y la vareniclina. Esta

última aún sin comercializar, ha recibido denominación oficial española como medicamento genérico en enero de 2024. Por ello, el único principio activo financiado disponible en todo el territorio nacional ha sido la citisina, y tras un año desde su autorización comenzamos a obtener datos suficientes para ser analizados.

El objetivo principal de este estudio es analizar la prescripción de fármacos para ayudar a dejar de fumar en el área de salud de Zamora. Como objetivo secundario se planteó detectar si existen diferencias por edad o sexo en la prescripción y empleo de estos fármacos.

Material y métodos

Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo para analizar las prescripciones de todas aquellas personas con intentos de dejar de fumar con fármacos sujetos a financiación entre los años 2020 y 2023 ambos inclusive, del área de salud de Zamora. La provincia de Zamora es una única Gerencia de Asistencia Sanitaria (GAS) con 166.927 habitantes. Entre los 18 y 65 años tiene una población de 97.529 personas, siendo el 51,4% varones y el 48,5% mujeres¹¹. Dentro de esta franja de edad, más amplia para la vareniclina y el bupropión, es donde debe prescribirse la citisina⁸. Se solicitaron al Sistema de Información de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (CONCYLIA) los datos de consumo farmacéutico de vareniclina, bupropión y citisina. CONCYLIA está adaptado al sistema de clasificación de medicamentos anatómica, terapéutica y química (ATC)¹². En el estudio se incluyeron todas las dispensaciones de los fármacos realizadas en los años referidos, para las personas de cualquier edad. Para realizar la prescripción se debían cumplir como requisitos: Intento previo de deshabituación en el último año, fumador de 10 cigarrillos o más, resultado del test de Fagerström de 7 o más puntos y encontrarse en fase de preparación o acción, todo ello registrado en la historia clínica informática del paciente⁷. Fueron excluidas todas aquellas personas que realizaron intentos de deshabituación tabáquica sin la ayuda de dichos principios activos, o cuya historia clínica no estuviera debidamente cumplimentada para poder realizar la prescripción. Asignando un código individual por cada persona, los datos se facilitaron anonimizados sin que permitieran identificar al médico, paciente, farmacia o laboratorio.

Variables

Se recogieron el año, tipo de principio activo, el número de intentos de dejar de fumar por persona en el periodo analizado, el número de envases de medicación empleado total, por persona e intento de dejar de fumar, la edad y la variable sexo en forma binaria varón o mujer. El máximo nivel de desagregación geográfica fue el de zona básica de salud.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y estadístico de los datos mediante el programa SPSS© versión 20. Se compararon la

edad y el sexo entre 2 grupos del estudio, las personas que habían realizado un solo intento de dejar de fumar y las que realizaron varios intentos dentro del periodo analizado. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov previamente como prueba de normalidad. Seguidamente se realizaron las pruebas no paramétricas de la U de Mann-Whitney para la edad y el test de Fisher para el sexo. Como nivel de significación se consideró en todos los casos el de $p < 0,05$.

Resultados

En los 4 años analizados 2.581 personas realizaron en total 3.033 intentos de dejar de fumar en el área de salud de Zamora (fig. 1). El total de envases de medicación suministrados fue de 4.059. La edad media de la cohorte fue de 50,7 años (DE: 11,7; IC 95%: 50,2-51,1), siendo varones el 52,3% y mujeres el 47,5%. Entre los 18 y los 65 años de edad intentaron dejar de fumar con estos fármacos 2.318 personas, que representa el 89,4% del total de intentos. La distribución por edad y sexo de los grupos que realizaron un intento de dejar de fumar o varios intentos se muestra en la tabla 1, y el número de envases de cada principio activo suministrados en cada intento de dejar de fumar se muestra en la tabla 2.

Dentro del periodo analizado, se empleó el bupropión en 257 intentos y la vareniclina hasta su retirada, en 1.096 intentos de deshabituación. En el año que ha estado financiada la citisina se realizaron 1.680 intentos con este fármaco, equivaliendo al 55,4% del total de los principios activos empleados en los 4 años. En 2020 se suministró un solo envase de bupropión o de vareniclina al paciente en un 45,9% de los intentos, y en el año 2021 en el 53,8% de las ocasiones. En un 26,8% de los intentos con vareniclina, los pacientes recogieron 2 envases en su intento de cese del consumo de tabaco. Se administró fuera del rango de edad recomendado por la ficha técnica de la citisina a un menor de 18 años, y en 195 ocasiones a personas mayores de 65 años.

Las variables no seguían una distribución normal ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la edad ($p = 0,71$) ni el sexo ($p = 0,74$) entre las personas que realizaron un intento o varios de dejar de fumar.

Discusión

Las dispensaciones farmacéuticas proporcionan datos objetivos para establecer patrones de prescripción y cumplimiento de los tratamientos generalizables. Si bien, los requisitos para realizar la prescripción financiada de los fármacos para la deshabituación tabáquica se consideran en ocasiones restrictivos en exceso y no se adaptan a las posibles variaciones y características¹³ de todos los perfiles de fumadores. Destaca el número de intentos de dejar de fumar en el año 2023 con citisina, superando al resto de los años del periodo analizados. Existió una clara preferencia en la prescripción de vareniclina respecto a bupropión en los años en los que ambos estaban disponibles. Por otro lado, es muy elevado el porcentaje de los casos en los que solo se suministra un único envase de bupropión al paciente en su intento de dejar de fumar, siendo 2 los envases financia-

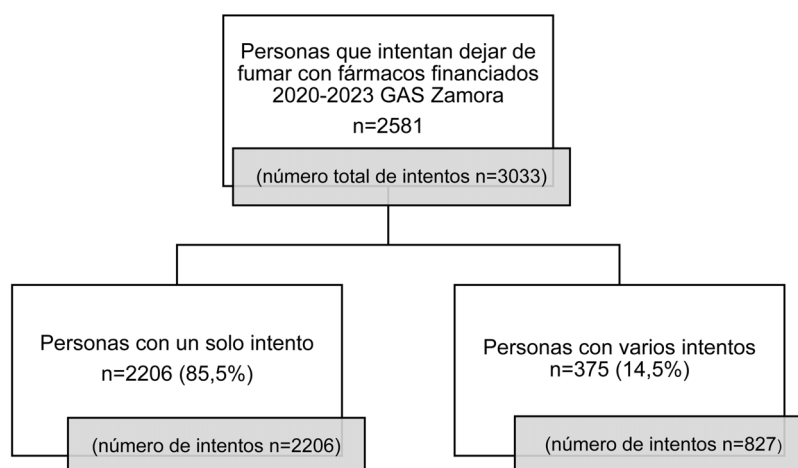


Figura 1 Esquema del estudio. El total de las personas con intentos de dejar de fumar con fármacos financiados en el área de salud de Zamora en el periodo 2020-2023 fue de 2.581 personas. De estas, realizaron un solo intento de dejar de fumar con la ayuda de estos fármacos 2.206 personas. Realizaron más de un intento de deshabituación con la ayuda de fármacos financiados 375 personas, que en total realizaron 827 intentos de dejar de fumar tomando medicación.

Tabla 1 Características demográficas según los intentos de dejar fumar

(n = 2.581) ^a			
	Mujeres	Varones	Total
Personas con un intento, n (%)	1.045 (47,5)	1.157 (52,5)	2.202
Edad, media (DE) ^b	50,7 (12,2)	50,6 (11,6)	50,7 (11,9)
Personas con varios intentos, n (%)	182 (48,5)	193 (51,5)	375
Edad, media (DE) ^c	51,60 (9,7)	49,69 (11)	50,62 (10,4)

DE: desviación estándar.

^a Cuatro personas con dato sexo sin especificar no se reflejan en la tabla.

^b Intervalo de confianza del 95% para la media de edad de las personas con un intento de dejar de fumar (50,2-51,2), mediana 51 años.

^c Intervalo de confianza del 95% para la media de edad de las personas con varios intentos (49,6-51,7), mediana 51 años.

Tabla 2 Número de envases suministrados en cada intento de dejar de fumar por persona con cada principio activo

Número de envases suministrados (n = 4.059), por cada intento	Principio activo ATC		
	Bupropión ^a	Citisina ^b	Vareniclina ^c
1	138	1659	548
2	86	19	294
3	22	2	226
4	10		22
5			6
8	1		

^a Prescripción de bupropión con indicación para ayudar a dejar de fumar, con disponibilidad del fármaco limitada desde 2022;

^b Inicio de financiación en febrero de 2023.

^c Retirada del mercado en septiembre 2021

dos para completar el tratamiento. Así como también, es muy elevado el número de ocasiones en las que solo son empleados uno o 2 envases de vareniclina, siendo de 3 la recomendación. Sería de gran interés conocer si estas personas se sintieron preparadas para continuar en la fase de acción en la deshabituación sin tomar más medicación, o

recayeron abandonando el tratamiento. Excede al objetivo del presente estudio anonimizado, pero es una limitación a considerar. El bajo cumplimiento permite suponer que no se han realizado el número adecuado de visitas de seguimiento. Para prevenir la recaída se recomienda acordar un plan de seguimiento programando tanto de consultas pre-

senciales como telefónicas. En estas visitas los profesionales sanitarios han de valorar la adherencia y efectos adversos a los fármacos, proporcionando intervenciones psicológicas y sociales para la modificación del entorno¹⁴. Como parte del equipo multidisciplinar, además del avance en la competencia profesional en prescripción por parte de enfermería¹⁰, estas son las actuaciones de valor encaminadas a reducir la variabilidad clínica para maximizar la efectividad de la atención sanitaria.

En la adherencia a los tratamientos para la deshabituación tabáquica influyen diversos factores¹⁵. Haber realizado intentos previos, el sexo masculino, el nivel educativo, un mayor número de visitas de atención médica, así como haber recibido información previa sobre los efectos adversos, se asocian con una mejor adherencia al tratamiento. De forma contraria, una menor capacidad económica y un mayor consumo de alcohol se asocian con una menor adherencia. Cabe señalar que incluso cuando estos tratamientos son financiados la adherencia es baja¹⁶.

Por otra parte, se observa un número de prescripciones de citisina fuera del rango de edad recomendado, y ocasiones en las que se suministraron más de un envase de este principio activo en un mismo intento de cese tabáquico. Lo primero no está recomendado en la ficha técnica en España, lo segundo sí autorizado pasados 3 meses del primer intento, pero no financiado. Se dispone de evidencias con tratamientos prolongados con citisina en deshabituación tabáquica. Walker et al.¹⁷ una vez finalizada la pauta estándar, administran una dosis de mantenimiento con 2 comprimidos de 1,5 mg al día hasta completar 12 semanas. Concluyen que, con este régimen de tratamiento, la citisina es al menos tan eficaz como la vareniclina. Si bien, Courtney et al.¹⁸ no lograron demostrar la no inferioridad de la citisina con 25 días de tratamiento estándar frente al tratamiento de 12 semanas de vareniclina, y tampoco Oreskovic et al.¹⁹ en sus ensayos clínicos. Rigotti et al.²⁰ desarrollan 2 ramas de estudio en su ensayo, con 42 y 84 días de tratamiento administrando dosis de 3 mg/3 veces al día junto con tratamiento conductual comparando frente a placebo. Desde las últimas 4 semanas con toma de tratamiento encuentra ratios de abstinencia mayores frente a placebo, si bien las probabilidades de abstinencia decaen a mayores tiempos de medida del efecto. Recientemente se han publicado experiencias con dosis de mantenimiento hasta el día 40²¹.

Con el tratamiento de vareniclina, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para dejar de fumar a largo plazo sería de 10 según refiere van Schayck et al.²² y 20 su traducción en la prevención de muertes prematuras. Cahill et al.²³ en su metaanálisis obtiene un NNT dentro de un rango similar respecto a vareniclina y algo superior con bupropión. Aunque tan solo analiza 4 estudios de eficacia de la citisina, y con un índice de heterogeneidad I^2 sustancial, obtiene un NNT con ese principio activo entre 12,5 y 16,7. Algunos estudios previos a la revisión de Cahill et al., carecen de ciertos aspectos metodológicos o son heterogéneos en exceso²⁴. En su revisión sistemática Livingstone et al.²⁵ concluyen que de cada 100 personas usando citisina, de 18 a 23 pueden dejarlo con éxito, sin encontrar evidencia de clara diferencia citisina-vareniclina. Parece más clara la superioridad tanto para él como para Ofori et al.²⁶ de la citisina

respecto a la terapia sustitutiva de nicotina (TSN). Frente a placebo, Phusahat et al.²⁷ obtienen un NNT de 11,4 a las 48 semanas del tratamiento, resultados que concuerdan con lo referido anteriormente. Vareniclina, TSN, bupropión y citisina son seguros, más eficaces que placebo y se dispone de recomendaciones sobre su empleo en monoterapia o como terapia combinada²⁸.

El NNT resulta ser un estimador muy práctico para entender el alcance y efectividad de la intervención farmacológica para ayudar a dejar de fumar²⁹. Con estos tratamientos para el cese del tabaquismo, a largo plazo se podrían haber evitado en el área de salud entre 115 y 230 muertes prematuras en el periodo analizado. Téngase en cuenta también, que en función de una prevalencia de población fumadora del 20% para ambos sexos³, con los resultados obtenidos en el presente estudio, se estimaría una tasa de incidencia acumulada de intentos de dejar de fumar con fármacos en fumadores entre los 18 y 65 años del 11,9% para la GAS de Zamora.

Sin embargo, como ya se ha comentado, no se ha de centrar la atención solamente en la medicación, ya que dejar de fumar supone superar la adicción a la nicotina, desaprender una conducta y modificar la influencia del entorno. Según las recomendaciones sobre el estilo de vida PAPPs de 2022¹, durante el seguimiento, se recomienda proporcionar intervenciones conductuales y entrenamiento en habilidades, que pueden variar en intensidad y formato, realizándose de forma individual o grupal en varias consultas, basándose en la estrategia de las 5 Aes del United States Preventive Services Task Force³⁰.

Limitaciones

La fuente de datos para el análisis del estudio ha sido las prescripciones realizadas, lo que no ha de presuponer que la medicación prescrita suministrada se haya tomado en todos los casos. Otra limitación importante, al trabajar con datos anonimizados es no conocer el evento de interés, que sería el número de pacientes que han conseguido dejar de fumar.

Conclusiones

El año 2023 con la prestación farmacéutica de citisina, el número de intentos de deshabituación ha superado al conjunto de los 3 años anteriores, prescribiéndose a una parte de los pacientes un número de envases superior al financiado. Cabe suponer que ambas partes, sanitaria y paciente, han detectado una necesidad de prolongar el tratamiento. Esto último está establecido para el bupropión y vareniclina. En función de la baja incidencia acumulada de intentos de cese tabáquico con terapia farmacológica, podría ser necesario revisar la posibilidad de alargar el tratamiento con citisina en su ficha técnica. Pero con los datos obtenidos de una dispensación de envases y duración del tratamiento menor a la recomendada por intento en vareniclina y bupropión, sin un periódico seguimiento del paciente y su adherencia, podría no aumentar la efectividad. Se recomienda la realización de futuras investigaciones en estos aspectos.

Lo conocido sobre el tema

- Junto con el apoyo cognitivo conductual, el tratamiento farmacológico forma parte tratamiento multicomponente del tabaquismo.
- El control de la adherencia terapéutica, la valoración de la efectividad y los efectos adversos del tratamiento farmacológico son aspectos clave.
- Deben programarse consultas de seguimiento del paciente en deshabituación como parte de la intervención avanzada en las fases de acción y mantenimiento, así como estrategias de prevención de recaídas.

Qué aporta este estudio

- En un elevado porcentaje de casos se detecta una duración de tratamiento menor a lo recomendado con vareniclina y bupropión.
- La intervención con fármacos ha tenido un bajo alcance en la cohorte de población fumadora. No se encontraron diferencias por edad y sexo en el número de intentos de dejar de fumar.
- La introducción de un nuevo fármaco financiado elevó el número de intentos de dejar de fumar respecto a los años anteriores.

Consideraciones éticas

El trabajo recibió informe favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la GAS de Zamora, con número de registro 652. Se autorizó exención de consentimiento informado al tratarse de un estudio con datos previamente anonimizados, retrospectivo y que abarcaba un periodo de varios años. Se tramitó compromiso de confidencialidad al solicitar datos al sistema CONCYLIA.

Financiación

El presente trabajo ha sido seleccionado por la Gerencia Regional de Salud (SACYL), Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, con financiación concedida como parte de un proyecto de investigación biosanitaria, gestión sanitaria y atención sociosanitaria a desarrollar en 2024. GRS 2748/C/2023. Investigador principal: Raúl Majo García.

Conflicto de intereses

María Guadalupe Espinosa Villoria y Manuel Angel Ruiz Cimarras recibieron soporte de Roche Diagnostics SLU, suministrándoles kits reactivos, como apoyo para su estudio «Vacuna SARS-CoV-2: El reto de una inmunidad “duradera»». El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecer al Sistema de Información de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (CONCYLIA) como fuente de cesión de datos y a D. Alfonso Díaz Madero, farmacéutico del área de atención primaria, por su apoyo y sugerencias en la realización de los trámites.

Bibliografía

1. Córdoba García R, Camaralles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, San José Arango J, Ramírez Manent JI, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Actualización PAPPs 2022. Aten Primaria. 2022;54 Suppl 1:102442, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102442>.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691-706. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2017;5:e30.
3. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2020 [consultado 15 Abr 2024] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020.inf_evol_princip_result.pdf
4. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. En: Informe 2023. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2023. p. 270 [consultado 18 May 2024] Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2023OEDA-INFORME.pdf>
5. Lindson N, Pritchard G, Hong B, Fanshawe TR, Pipe A, Papadakis S. Strategies to improve smoking cessation rates in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011556.pub2>.
6. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3>.
7. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Dirección General de Planificación y Asistencia Sanitaria. Proceso asistencial integrado para la atención a las personas fumadoras. Valladolid. 2019 [consultado 15 Abr 2024] Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/tabaquismo>
8. Junta de Castilla y León. Portal de Salud de Castilla y León. Portal del medicamento [consultado 15 Abr 2024] Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/citisina-todacitan-tratamiento-dependencia-tabaco>
9. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa referencia: ICM (CONT), 08/2021[consultado 15 Abr 2024] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-la-informacion-sobre-el-problema-de-suministro-y-retirada-de-lotes-del-medicamento-champix/>
10. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. Resolución de 22 de marzo de 2024 [consultado 20 May 2024] Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2024/04/04/pdfs/BOE-A-2024-6701.pdf>
11. Instituto Nacional de Estadística. Censo anual de población 2021-2023. Resultados nacionales, por comunidades autónomas.

- mas y provincias [consultado 15 Abr 2024] Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=61395&L=0>
12. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Boletín Oficial del Estado, número 264 (4 de noviembre de 2003) [consultado 15 Abr 2024] Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2003/10/31/1348>
 13. Ripoll Perelló J, Barrés Fernández PC, Pick Martín J. Study of correlation between different scales that measure smoking dependence [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2023;55:102581, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102581>.
 14. Camaralles F, Barchilon V, Clemente L, Iglesias JM, Martín C, Minué C, et al. Guía de bolsillo para el tratamiento del tabaquismo y productos relacionados. Barcelona: semFYC; 2024 [consultado 19 May 2024] Disponible en: <https://www.semfyc.es/storage/publication/163.pdf>.
 15. Pacek LR, McClernon FJ, Bosworth HB. Adherence to Pharmacological Smoking Cessation Interventions: A Literature Review and Synthesis of Correlates and Barriers. *Nicotine Tob Res*. 2018;20:1163–72, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntx210>.
 16. van Boven JF, Vemer P. Higher Adherence During Reimbursement of Pharmacological Smoking Cessation Treatments. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:56–63, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntv064>.
 17. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: A randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116:2847–58, <http://dx.doi.org/10.1111/add.15489>.
 18. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:56–64, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7621>.
 19. Oreskovic T, Percac-Lima S, Ashburner JM, Tiljak H, Rifel J, Klemenc Ketiš Z, et al. Cytisine Versus Varenicline for Smoking Cessation in a Primary Care Setting: A Randomized Non-inferiority Trial. *Nicotine Tob Res*. 2023;25:1547–55, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntad065>. Erratum in: *Nicotine Tob Res*. 2024;26:792.
 20. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:152–60, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.10042>.
 21. Pozzi P, Boffi R, Veronese C, Trussardo S, Valsecchi C, Sabia F, et al. Cytisine as a smoking cessation aid: Preliminary observations with a modified therapeutic scheme in real life. *Tumori*. 2024;110:124–31, <http://dx.doi.org/10.1177/03008916231216906>.
 22. Van Schayck OCP, Williams S, Barchilon V, Baxter N, Jawad M, Katsaounou PA, et al. Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27:38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-017-0039-5>. Erratum in: *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27:52.
 23. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>.
 24. Majo García R. Smoking cessation: Patient and primary care the keys. Medication, a tool [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2023;55:102605, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102605>.
 25. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>.
 26. Ofori S, Lu C, Olasupo OO, Dennis BB, Fairbairn N, Devereaux PJ, et al. Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2023;251:110936, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110936>.
 27. Phusahat P, Dilokthornsakul P, Boonsawat W, Zaeoue U, Hansuri N, Tawinkan N, et al. Efficacy and Safety of Cytisine in Combination with a Community Pharmacists' Counselling for Smoking Cessation in Thailand: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:13358, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph192013358>.
 28. Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, de Higes-Martínez E, Ramos-Pinedo Á, Cabrera-César E, et al. Clinical Practice Guideline of Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) on Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence 2023 [Article in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:651–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.024>.
 29. Córdoba García R, Guillem FC. New drugs financed for smoking cessation [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2023;55:102647, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102647>.
 30. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al., Preventive Services Task Force U.S. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:265–79, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.25019>.