

REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



ORIGINAL

Tratamiento del tabaquismo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

S. Solano Reina^a, P. Vaquero Lozano^a, R. Solano Garcia-Tenorio^a, T. López Ruiz^a,
C.A. Jiménez Ruiz^b y J.I. de Granda Orive^c

^aUnidad de Tabaquismo, CEP Hermanos Sangro, Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bUnidad Especializada de Tabaquismo de la Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^cServicio de Neumología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

Recibido el 25 de noviembre de 2012; aceptado el 4 de diciembre de 2012

PALABRA CLAVE

Abandono
del tabaquismo;
EPOC;
Vareniclina;
Bupropion;
Parche de nicotina;
Abstinencia;
Eficacia y seguridad;
Efectos adversos

Resumen

Objetivo: El abandono del tabaquismo es el modo más efectivo y más coste-eficiente para reducir el riesgo de provocar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, el abandono del tabaco es el único tratamiento que ha demostrado frenar el desarrollo de la enfermedad al prevenir el deterioro progresivo de la función pulmonar. El propósito fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico asociado con asesoramiento psicológico para el abandono del tabaco en pacientes con EPOC, y determinar qué fármaco obtiene mejores resultados.

Material y métodos: Estudio analítico, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron 378 fumadores con EPOC que acudieron en demanda de ayuda para dejar de fumar. A todos se les realizó la historia clínica de tabaquismo, en total se llevaron a cabo 7 visitas (basal, 2ª y 4ª semana; 2º, 3º y 6º mes, y finalmente a la semana 52). También se efectuaron llamadas telefónicas intercaladas. Todos recibieron apoyo psicológico, terapia farmacológica y entrega de material escrito de autoayuda. Las intervenciones farmacológicas incluían el tratamiento con vareniclina (VNC), bupropion (BP) y parches de nicotina (TSN), con una duración de entre 8 y 12 semanas. La manifestación verbal de abstinencia se confirmó mediante la validación fisiológica de CO (monóxido de carbono) en aire espirado (< 10 ppm).

Resultados: La edad media fue de 56,7 (\pm 9,3) años, por género, el 67,6% eran varones. Le media de edad de inicio al consumo fue de 15,5 (\pm 4,7) años. El consumo medio de cigarrillos al día fue de 27,9 (\pm 12,5). El análisis de la dependencia física por la nicotina mediante el test de Fagerström, mostró una media de 7,2 (\pm 2,8) y la motivación mediante el test de Richmond, una media de 8,6 (\pm 1,4). El 90% de los participantes encendía el primer cigarrillo en menos de 30 minutos. Las tasas de abstinencia con los distintos fármacos fueron a la 12ª semana (VNC: 51%; BP: 46%; TSN: 41%), a la semana 24 de seguimiento (VNC: 47%; BP: 38%; TSN: 34%) y a la

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssr01m@gmail.com (S. Solano Reina).

finalización del estudio en la semana 52 (VNC: 36%; BP: 29%; TSN: 27%). Los tres fármacos utilizados en nuestro estudio fueron bien tolerados y seguros. La TSN fue la que menos y más leves efectos adversos ocasionó. Náuseas y cefalea fueron los más frecuentes en los sujetos que utilizaron vareniclina; insomnio y sequedad de boca fueron los más frecuentes entre los que usaron bupropion. En la mayoría de los casos, los efectos adversos fueron leves, y tan solo en un 6% de los participantes hubo que retirar la medicación.

Conclusiones: Los participantes presentaban un consumo elevado de cigarrillos diarios y una severa dependencia. El 90% encendía el primer cigarrillo en menos de media hora. Presentaban una alta motivación y el 71% había realizado más de una tentativa de abandono. La terapia farmacológica de primera línea ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada en este subgrupo de pacientes. Con vareniclina se obtienen tasas superiores de abstinencia en comparación con bupropion y los parches de nicotina.

KEYWORDS

Smoking cessation;
COPD;
Varenicline;
Bupropion;
Nicotine patch;
Abstinence;
Efficacy, safety;
Adverse effects

Treatment of smoking habit in chronic obstructive pulmonary disease

Abstract

Background: To quit smoking is the most effective and most cost-efficient way to reduce risk of causing chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Furthermore, to quit smoking is the only treatment that has been demonstrated to stop the development of the disease as it prevents the progressive deterioration of pulmonary function. Our study has aimed to evaluate the efficacy and safety of the pharmacological treatment associated with psychological counseling to quit smoking in patients with COPD and to determine which drug obtains the best results.

Methods: An analytic, longitudinal and prospective study was conducted. A total of 378 smokers with COPD who came seeking help to quit smoking were included. A clinical history of smoking habit was obtained in every case. In all, 7 visits were conducted (Baseline, 2nd and 4th weeks; 2nd, 3rd and 6th month, and finally at week 52). There were also telephone calls in between. All subjects received psychological support, drug therapy and were given written self-help material. Pharmacological interventions included treatment with Varenicline (VNC), Bupropion (BP) and nicotine patches (TSN), with a duration of 8 to 12 weeks. Verbal statement of abstinence was confirmed by expired air (<10 ppm) CO (carbon monoxide) physiological validation.

Results: Mean age was 56.7 (± 9.3) years, and 67.6% were males. Mean age of onset of smoking was 15.5 (± 4.7) years. Mean cigarettes consumed per day were 27.9 (± 12.5). Analysis of physical dependence on nicotine using the Fagerström test showed a mean of 7.2 (± 2.8) and motivation by the Richmond test a mean of 8.6 (± 1.4). The first cigarette was lit up in less than 30 minutes by 90% of the participants. Abstinence rates with different drugs were the following at the 12th week (VNC 51%; BP 46%; TSN 41%), at week 24 of follow-up (VNC 47%; BP 38%; TSN 34%) and at the end of the study at week 52 (VNC 36%; BP 29%; TSN 27%). The three drugs used in our study were well-tolerated and safe. TSN was the drug causing the least and mildest adverse effects. Nausea and headache were the most frequent in subjects using Varenicline. Insomnia and mouth dryness were the most frequent among Bupropion users. In most of the cases, the adverse effects were mild. Withdrawal of the medications was only necessary in 6% of the participants. **Conclusions:** Participants had elevated daily cigarette consumption and severe dependence. The 1st cigarette was lit up in less than half an hour. They had high motivation and 71% had made more than one attempt to quit smoking. First line pharmacological therapy has been demonstrated to be effective, safe and well tolerated in this subgroup of patients. Higher rates of abstinence were obtained with Varenicline compared to Bupropion and nicotine patches.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada y con una elevada mortalidad y morbilidad, lo que supone un problema de salud pública de gran magnitud. Representa un elevado coste sanitario y actualmente es la cuarta causa

de muerte en los países de nuestro entorno, y es presumible que su prevalencia vaya a seguir aumentando.

La EPOC es una enfermedad compleja, multicomponente, crónica y progresiva. Los síntomas más comunes son la tos, expectoración y disnea. Aunque la EPOC no es una enfermedad curable, el abandono del tabaco es la medida más eficaz para su prevención y evitar el deterioro progresivo de la caída de la función pulmonar y del empeoramiento de su pronóstico¹.

La EPOC es hoy la cuarta causa de muerte en el mundo, la prevalencia de la enfermedad en adultos de 40-80 años se estima en el 10% (15% en hombres y 6% en mujeres) por otro lado existe un alto grado de infradiagnóstico, aunque se observa una disminución en el infratratamiento².

Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15% en fumadores, del 12,8% en exfumadores y del 4,1% en no fumadores³.

En la actualidad, se estima que 2.185.764 de españoles presentan EPOC, de entre los 41,4 millones con edad comprendida entre 40-80 años. Por sexo, las cifras corresponden a 1.571.868 hombres y 628.102 mujeres. Ya que el 73% no está diagnosticado, se puede afirmar que más de 1.595.000 españoles lo desconocen, por lo que no reciben ningún tratamiento para su enfermedad⁴.

Según el Ministerio de Sanidad, los costes derivados de la EPOC se estiman en 750 – 1.000 millones de euros/año, incluidos los costes directos, indirectos e intangibles. El coste medio directo por paciente con EPOC se estima entre 1.712 y 3.238 euros/año⁵. Los pacientes que inciden en una mayor cuantía en los costes son los más severos y aquellos que padecen mayor número de exacerbaciones.

Los profesionales que atienden al paciente con EPOC deben tener habilidades para el diagnóstico precoz de la enfermedad, manejo en la fase estable y en las exacerbaciones. Así mismo deben tener conocimientos apropiados para la prevención y el tratamiento del tabaquismo⁶.

El tratamiento integral de la EPOC debe considerar e incluir el tratamiento del tabaquismo como una medida preferente. La intervención terapéutica sobre el tabaquismo debe abarcar el soporte psicológico y la terapia farmacológica de primera línea (TSN, bupropion y vareniclina), en unas dosis adecuadas y con una prolongación del tratamiento apropiada.

La supresión del tabaco es la medida más eficaz en la prevención de esta enfermedad y reduce la mortalidad. El abandono del tabaco es la medida más eficaz y coste/efectiva en el tratamiento de la EPOC (calidad de evidencia alta), retrasa el deterioro de la función pulmonar y mejora el pronóstico de la enfermedad, incluso en los estadios más avanzados⁷.

Los objetivos principales de este estudio son evaluar la eficacia y seguridad de la intervención farmacológica asociada a breve soporte psicológico para el abandono del consumo de tabaco en pacientes con EPOC y determinar qué terapia farmacológica obtiene mejores resultados.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en una Unidad de tabaquismo, coordinada por un médico especialista en Neumología, los terapeutas eran personal sanitario adecuadamente adiestrado y con amplia experiencia en el tratamiento del tabaquismo.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de edad, consumo diario de cigarrillos o cualquier otro producto derivado del tabaco, diagnóstico de EPOC mediante la espirometría ($FEV1/FVC \leq 70\%$), estar indicada la terapia farmacológica y consenso mutuo entre el participante y el terapeuta sobre la elección del fármaco, según las diferentes alternativas farmacológicas de primera línea disponibles en la actualidad.

Revisando nuestra base de datos, se han incluido las historias clínicas que consignan el diagnóstico de EPOC y que solicitaban ayuda para dejar de fumar. Se incluyeron 378 fumadores con EPOC, a todos se les realizó la historia clínica de tabaquismo, en total se llevaron a cabo siete visitas (basal, 2ª y 4ª semana; 2º, 3º y 6º mes, y finalmente a la semana 52), también se hicieron llamadas telefónicas intercaladas. Todos recibieron breve apoyo psicológico, terapia farmacológica y entrega de material escrito de autoayuda, así como información detallada de cómo debían tomar la medicación prescrita. Las intervenciones farmacológicas consistían en tratamiento con parches de nicotina, bupropion y vareniclina, durante un periodo de duración entre 8 y 12 semanas, según las preferencias del fumador, teniendo en cuenta las indicaciones, interacciones y contraindicaciones específicas para cada fármaco. Se asoció un breve asesoramiento psicológico como apoyo para resolver las situaciones problemáticas y aprendizaje para evitar las recaídas, según las recomendaciones de la Guía de práctica clínica americana⁸. Los participantes debían fijar una fecha de abandono, iniciándose el tratamiento una semana antes de esa fecha. La manifestación verbal de abstinencia se confirmó mediante la validación de CO en aire espirado, menor o igual de 10 ppm, un criterio estándar para comprobar el estatus de no fumador utilizado habitualmente en los estudios de cesación tabáquica⁹.

Se trata de un estudio analítico, longitudinal y retrospectivo. Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 15.0 para Windows (SSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Para las variables cuantitativas, se calcularon la media y la desviación estándar; y para las categóricas se emplearon las frecuencias absoluta y relativa.

Resultados

La muestra incluida fue de 378 fumadores con el diagnóstico de EPOC, con una edad media de 56,7 (± 9) años; por sexo, el 67,6% eran varones y el 32,4% mujeres. La media de edad de inicio al consumo de tabaco fue de 15,5 (± 4) años. Presentaban un consumo medio de 27,9 (± 12) cigarrillos al día. El análisis de la dependencia física a la nicotina mediante el test de Fagerström mostró una media de 7,2 (± 2). Al analizar la motivación, la puntuación media del test de Richmond fue de 8,6. Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Características de la población estudiada

Nº de participantes	378 (66,7% eran hombres)
Edad media	56,7 (± 9) años
Edad de inicio al consumo	15,5 (± 4) años
Nº de cigarrillos/día	27,9 (± 12)
Cooximetría (CO en aire espirado)	28,5 (± 11)
Test de Fagerström	7,2 ($\pm 2,8$)
Test de Richmond	8,6 ($\pm 1,4$)

CO: monóxido de carbono.

El tiempo transcurrido hasta encender el primer cigarrillo de la mañana fue menor de 5 minutos en 144 participantes (38%); de 5-30 minutos en 196 (52%) y más de 30 minutos 38 (10%), (fig. 1).

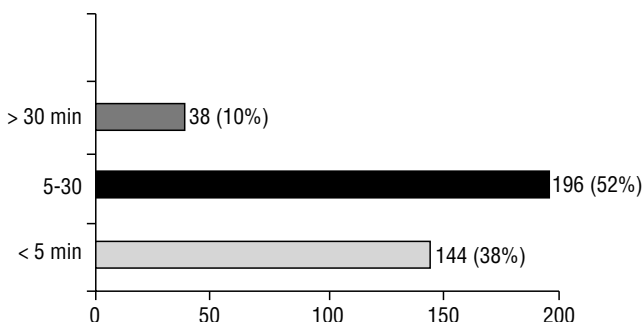


Figura 1 Tiempo transcurrido hasta encender el primer cigarrillo de la mañana.

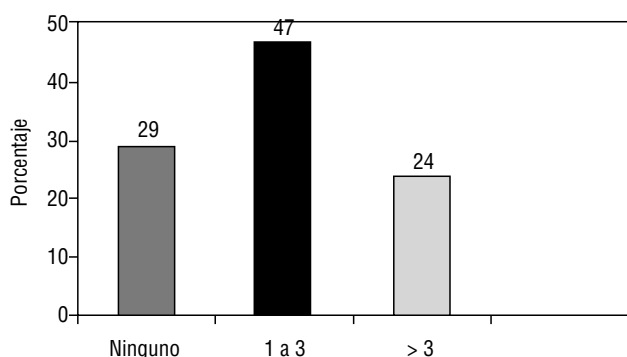


Figura 2 Intentos previos de abandono.

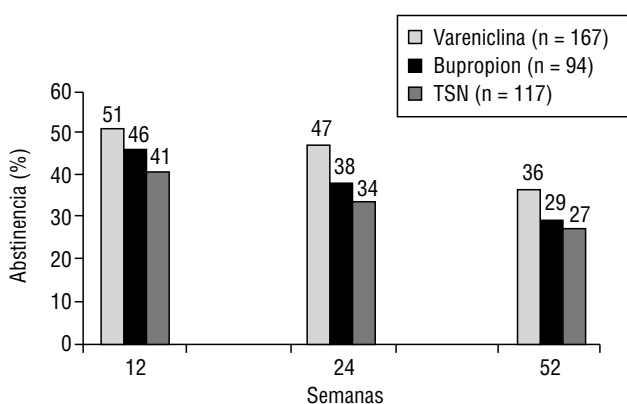


Figura 3 Abstinencia observada a las semanas 12, 24 y final del seguimiento, semana 52, según los diferentes fármacos.

Tabla 2 Efectos adversos más frecuentes con los distintos fármacos

Vareniclina	Bupropion	TSN
Náuseas (26%)	Insomnio (22%)	Prurito (19%)
Cefaleas (21%)	Sequedad de boca (15%)	Eritema (10%)
TSN: parches de nicotina.		

En cuanto al número de intentos serios de abandono, se muestra en la figura 2, el 71% de los participantes había realizado más de una tentativa previa sin éxito, y la mayoría de ellos lo había hecho por su cuenta, sin la ayuda de un profesional sanitario.

De la población estudiada, 167 participantes fueron tratados con vareniclina, 94 con bupropion y finalmente 117 con parches de nicotina.

El principal parámetro para analizar y evaluar la eficacia del tratamiento fue la abstinencia. En la figura 3 se describe la abstinencia observada con los distintos fármacos a la semana número 12, final del tratamiento (VNC: 51%; BP: 46%; TSN: 41%), a la semana 24 de seguimiento (VNC: 47%; BP: 38%; TSN: 34%) y a la finalización del estudio en la semana 52 (VNC: 36%; BP: 29%; TSN: 27%). La abstinencia se confirmó mediante la validación fisiológica de la afirmación verbal del estatus tabáquico en las sucesivas visitas de seguimiento, con valores inferiores a 10 ppm de CO en la cooximetría. Las concentraciones de CO en aire espirado se delimitaron mediante el cooxímetro Micro Smokerlyzer (Bedfont Scientific, Rochester, Reino Unido). La tasa global de abstinentes del estudio al final de la semana 52 fue del 34% (128 participantes).

Los efectos adversos (EA) más frecuentes en nuestro estudio fueron para vareniclina (náuseas y cefaleas), para bupropion (insomnio y sequedad de boca) y para el parche de nicotina (eritema y prurito), (tabla 2). En general la terapia farmacológica utilizada fue segura y bien tolerada, las interrupciones del tratamiento provocadas por los acontecimientos adversos fueron de 23 casos, lo que se traduce en un 6,2% de los participantes del estudio.

Discusión

El abandono del consumo del tabaco es la intervención sanitaria más eficaz para frenar el deterioro progresivo de la EPOC^{1,7,10}. El estudio del grado de tabaquismo, la valoración de la motivación, la determinación del grado de dependencia y el análisis de los intentos previos son actividades obligadas para diagnosticar a fumadores con EPOC. El tratamiento del tabaquismo en estos fumadores consiste en la combinación de asesoramiento psicológico y tratamiento farmacológico. La utilización de TSN, bupropión y vareniclina en estos pacientes es una recomendación consistente con calidad de evidencia alta^{6,11}. Es imprescindible incluir el tratamiento del tabaquismo como una parte insustituible en los programas de tratamiento integral de la EPOC.

En nuestro estudio hemos tratado un grupo de fumadores diagnosticados de EPOC que acudieron a nuestra Unidad de tabaquismo en demanda de ayuda para dejar de fumar. Entre los hallazgos más relevantes, destacamos un predominio del género masculino, un elevado consumo de cigarrillos diarios, una dilatada trayectoria de consumo de tabaco, severa dependencia física por la nicotina, elevadas cifras de CO en la cooximetría, todo esto es indicativo de un severo grado de tabaquismo que lleva inherente una gran dificultad para el abandono, características coincidentes con otros estudios sobre este subgrupo de pacientes¹²⁻¹⁵. La mayoría de los sujetos se había iniciado a una edad temprana en el consumo de tabaco (indicativo de elevada dependencia); del

mismo modo un porcentaje considerable había realizado más de una tentativa previa de abandono, aunque sin éxito, esto habla a favor de la motivación y a la vez de la dificultad que presentan estos fumadores para conseguir la abstinencia.

En cuanto a la abstinencia observada en nuestro estudio, fue a la semana 12 (VNC: 51%; BP: 46%; TSN: 41%); en la semana 24 (VNC: 47%; BP: 38%; TSN: 34%) y al final del estudio en la semana 52 (VNC: 36%; BP: 29%; TSN: 27%). La tasa global de abstinencia con el uso de los tres fármacos fue del 34%. En nuestro caso, el uso de vareniclina resultó ser más efectivo que el tratamiento con bupropion o el parche de nicotina en este subgrupo de pacientes, aunque sin grandes diferencias. Estos resultados se pueden englobar con cierta aproximación en la tendencia de otros resultados del tratamiento del tabaquismo en estos pacientes que aparecen en artículos y revisiones publicados en la literatura¹⁶⁻²⁰.

Los tres fármacos utilizados en nuestro estudio fueron bien tolerados y seguros. La TSN fue la que menos y más leves efectos adversos ocasionó. Náuseas y cefalea fueron los más frecuentes en los sujetos que utilizaron vareniclina. Insomnio y sequedad de boca fueron los más frecuentes entre los que usaron bupropion. En la mayoría de los casos, los efectos adversos fueron leves, y tan solo en un 6% de los participantes hubo que retirar la medicación.

La EPOC cada vez se está convirtiendo en una carga mayor para los presupuestos y gastos sanitarios, y actualmente existe un alto grado de infradiagnóstico de la enfermedad y con frecuencia presenta diferentes comorbilidades tales como el cáncer de pulmón, la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, depresión y osteoporosis.

Es por tanto de suma importancia que los pacientes con riesgo, básicamente los de hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 años-paquete), sean interrogados sobre los síntomas respiratorios y llevar a cabo las acciones apropiadas para el diagnóstico temprano de la enfermedad, como la realización de una espirometría. Con ello vamos a hacer un diagnóstico precoz, que sin duda al incidir sobre el consumo de tabaco va a mejorar el pronóstico de la enfermedad, evitando el deterioro progresivo del paciente²¹.

Como el consumo de cigarrillos es el principal factor de riesgo en la EPOC, y los fumadores con el diagnóstico de EPOC como ya se ha visto, presentan una gran dependencia y serias dificultades para conseguir el abandono, es de gran relevancia que los profesionales sanitarios ofrezcan los medios más eficaces para animarles a participar en un programa de cesación tabáquica.

El consejo médico y la información clínica relacionando tabaco y enfermedad comunicada a los pacientes, así como los resultados de la espirometría y la edad pulmonar, tienen cierta eficacia para alentar a los pacientes a dejar de fumar²². Asimismo, un gradual y ascendente número de estudios indican que los beneficios de la terapia conductual en promover el abandono del tabaco puede ser potenciada por el uso de terapias farmacológicas (vareniclina, bupropion, TSN), incluyendo terapia combinada con probada eficacia^{6,11}. Ya que estas terapias han demostrado que favorecen las tasas de abstinencia a largo plazo, es preceptivo y obligatorio que los profesionales sanitarios continuemos estimulando el abandono del tabaco y el mantenimiento de la

abstinencia con el fin de frenar el deterioro progresivo de la función pulmonar^{1,5} en los fumadores con EPOC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Murray D, Altose MD, Bailey MC, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-505.
2. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(Supl 1):2-58.
3. Sobradillo Peña V, Maravillas M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
4. Miravillas M, Soriano JB, García Rio F, Muñoz L, Duran Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64: 863-8.
5. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
6. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes Costa-Miñana, Solano Reina S, et al. Normativa SEPAR: Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC. Barcelona: Editorial Respira; 2012.
7. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. *Health Study Research Group*. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
8. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services U.S. Public Health Service; 2008.
9. Jarvis MJ, Russell MAH, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J*. 1980; 281:484-5.
10. Laniado-Laborin R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Parallel Epidemics of the 21st Century*. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6:209-24.
11. Van der Meer RM, Wagena E, Ostelo RWJG, Jacobs AJE, van Schayck OP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd DOI: 10.1002/14651858.CD002999.
12. Jiménez-Ruiz CA, Masa J, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest*. 2001;119:1365-70.
13. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006;61:1043-7.
14. Hilberink SR, Jacobs JE, Schlösser M, Grol RP, de Vries H. Characteristics of patients with COPD in three motivational stages related to smoking cessation. *Patient Educ Couns*. 2006; 61:449-457.
15. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1571-5.
16. Coronini-Cronberg S, Heffernan C, Robinson M. Effective smoking cessation interventions for COPD patients: a review of the evidence. *J R Soc Med Sh Rep*. 2011;2:78. DOI 10.1258/shorts.2011.011089
 17. Tashkin D, Murray R. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009;103:963-74.
 18. Tashkin D, Rennard S, Hays J, Ma W, Lawrence D, Lee T. Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: A randomized controlled trial. *Chest*. 2011;139:591-99. DOI 10.1378/chest.10.0865.
 19. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:2286-92.
 20. Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristobal Fernández M, López González G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine & Tobacco Research*. 2012; 9:1035-9.
 21. Global Strategy for the Diagnosis. Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en <http://www.goldcopd.org>.
 22. Tashkin D, Rennard S, Hays J, Lawrence D, Marton J, Lee TC. Lung function and respiratory symptoms in a 1-year randomized smoking cessation trial of varenicline in COPD patients. *Respir Med*. 2011; 105: 1682-90.