



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**DESHABITUACIÓN TABÁQUICA:**  
**TRATAMIENTO CON**  
**CHAMPIX<sup>®</sup> y ZYNTABAC<sup>®</sup>**

**Autora: Sara Andrada Díaz**

Trabajo tutorizado por **Pedro Gutiérrez Ríos**

Convocatoria Febrero 2020

## Índice

Resumen .....	3
Abstract.....	3
Introducción .....	4
Objetivos.....	6
Material y métodos .....	6
Resultados y discusión.....	6
Conclusiones .....	18
Bibliografía .....	19

## RESUMEN

El tabaquismo constituye el principal problema de salud pública a nivel mundial por su mortalidad, morbilidad y costes económicos [1]. En España supone la principal causa de enfermedad y de muerte prematura evitable.

Los recursos necesarios para conseguir la deshabituación del tabaquismo en cada sujeto dependerán de su grado de adicción a la nicotina [2]. Actualmente, el tratamiento farmacológico asociado a una terapia cognitiva conductual constituye la pauta más eficaz para que el paciente deje este hábito insano. La vareniclina y el bupropion son medicamentos específicos para dejar de fumar que han demostrado tanto en ensayos clínicos como tras su comercialización, un alto grado de eficacia a la hora de que los sujetos prescritos a este tratamiento logren con éxito la deshabituación tabáquica.

El hábito de fumar es la mayor fuente de fallecimientos a nivel mundial de las últimas décadas y, por ello, su control debería ser una de las principales prioridades sanitarias del país. El Ministerio de Sanidad ha anunciado que la vareniclina – de marca comercial CHAMPIX® – y el bupropion – de marca comercial ZYNTABAC® –, ambos fármacos específicos para la deshabituación tabáquica, se incluirán a partir del año 2020 en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud por primera vez con el objetivo de reducir la tasa de incidencia del tabaquismo en España.

Los pacientes deberán cumplir ciertos requisitos para poder acceder a estos medicamentos subvencionados que solo podrán ser prescritos una vez al año y además, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos declaró de forma provisional que el precio dependerá del tipo de tratamiento.

**Palabras clave:** *Deshabituación tabáquica; Nicotina; Vareniclina; Bupropion; Medicamentos subvencionados.*

## ABSTRACT

Smoking is a public health problem worldwide because of its mortality, morbidity and economic costs [1]. In Spain it is the main cause of illness and avoidable premature death.

The resources necessary to achieve smoking cessation in each subject will depend on their degree of nicotine addiction [2]. Currently, pharmacological treatment associated with cognitive conductal therapy is the most effective guideline for the patient to leave this unhealthy habit. Varenicline and bupropion are specific drugs for smoking cessation that have demonstrated a high degree of efficacy both in clinical trials and after their commercialization, when the subjects prescribed to this treatment successfully achieve smoking cessation.

Smoking is the major cause of death worldwide in recent decades and therefore, its control should be one of the country's main health priorities. Recently, the Ministry of Health has announced that varenicline – a trademark of Champix® – and bupropion – a trademark of Zyntabac® –, both specific drugs for smoking cessation, will be included for the first time, next year 2020, in the National Health System's portfolio services with the goal of reducing the incidence rate of smoking in Spain.

Patients must meet certain requirements to be able to access these financed drugs. These medication, can only be prescribed once a year. In addition, the Interministerial Commission for Drug Prices provisionally declared that the price will depend on the type of treatment.

**Keywords:** *Smoking cessation; Nicotine; Varenicline; Bupropion; Financed drugs.*

## INTRODUCCIÓN

Las primeras noticias sobre la planta de tabaco para el mundo Occidental provienen de 1492 cuando Cristóbal Colón llegó a la tierra de los indios arahuacos, en las Antillas. Para finales del siglo XVI el hábito tabáquico se había extendido a casi todos los rincones del mundo [3].

El tabaquismo es una enfermedad crónica de carácter adictivo que constituye uno de los principales desencadenantes de un buen número de enfermedades crónicas, neoplásicas, coronarias y cardiovasculares, por lo que es considerado el principal factor de riesgo de desarrollo de enfermedad y de muerte prevenible más importante en países desarrollados [4] [5]. La epidemia del tabaquismo, según la OMS, mata cada año a más de 8 millones de personas, de ellas, más de 7 millones se deben al consumo directo y alrededor de 1,2 millones, consecuencia de la exposición involuntaria al humo del tabaco [6]. Debido a la alta morbimortalidad ocasionada con el consumo de tabaco, el tabaquismo ha constituido la mayor epidemia del siglo XX y, posiblemente, que siga siéndolo durante el siglo XXI. Su consumo ha alcanzado proporciones de una pandemia global. Se ha descrito que la industria tabaquera probablemente es la causa de mayor mortalidad prematura y enfermedad que cualquier otra empresa comercial organizada. Su impacto global puede ser superior al causado por las armas o por la industria de las drogas ilícitas [7].

El problema del tabaco no es únicamente la presencia de la nicotina, sino las 4.500 sustancias tóxicas detectadas a las que esta va asociada. De todas ellas, el monóxido de carbono (CO), la nicotina, las nitrosaminas, los alquitranes y las sustancias oxidantes son las que, con mayor frecuencia, producen enfermedad, tanto en el fumador activo como en el pasivo [8].

Los sujetos no fumadores que inhalan indirectamente el humo de tabaco sufren tabaquismo pasivo que constituye la tercera causa evitable de muerte en los países de altos ingresos. Sin duda, la capacidad que posee esta droga de causar consecuencias nocivas para la salud en personas que consumen tabaco directa o indirectamente es lo que ha promovido en la mayoría de países desarrollados la implantación de sistemas de monitorización del consumo de tabaco y de la carga de enfermedad asociada con este consumo, con el objeto de apoyar cualquier tipo de medida legislativa sanitaria para controlar la contaminación del aire ambiental por humo de tabaco y reducir la tasa de incidencia del tabaquismo.

Consumir tabaco no sólo es un mal hábito, sino que se considera una drogodependencia. La nicotina es su principal ingrediente psicoactivo, alcaloide de origen natural que hallamos en alta concentración en las hojas de las plantas de tabaco *Nicotiniana tabacum* y *Nicotiniana rústica*. Su estructura química está constituida por un anillo piridínico y otro pirrolidínico. De los dos isómeros que tiene, la L-nicotina es la forma activa que se encuentra en el tabaco. La nicotina se trata de un potente modulador del Sistema Nervioso Central (SNC) y uno de los pocos agonistas colinérgicos que atraviesa la barrera hematoencefálica. Como otras sustancias ionizables, el balance entre su forma ionizada y no ionizada depende del pH del medio. Cuando el pH es ácido, la nicotina tiende a estar ionizada y cuando es básico, la nicotina tiende a estar

en su forma no ionizada. El aumento del pH de un preparado de tabaco hace que se absorba más nicotina, produciendo más efectos y por supuesto, más poder adictivo. La presencia continuada de nicotina produce un incremento del número de receptores nicotínicos en las neuronas del fumador (fenómeno up-regulation) y esto causa: dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia provocado por la falta de nicotina. La acción de la nicotina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) provoca la liberación de acetilcolina y, en menor grado, de noradrenalina, dopamina y  $\beta$ -endorfinas, e inhibe la liberación de serotonina. La nicotina ejerce su acción sobre receptores colinérgicos de tipo nicotínico situados en diferentes partes del Sistema Nervioso Central y Periférico, pero, sobre todo, en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo [9]. Se trata de una amina terciaria análoga al neurotransmisor acetilcolina. Los receptores nicotínicos están constituidos por cinco cadenas polipeptídicas, siendo el receptor neuronal predominante el  $\alpha 4\beta 2$ . La nicotina actúa sobre estos receptores activándolos o bloqueándolos de manera más eficiente que la acetilcolina. Actualmente sabemos que la actuación de la nicotina sobre las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y nigroestriado se traduce en la liberación de dopamina en el núcleo de accumbens, conocido como el centro del placer del cerebro, estrechamente relacionado con la dependencia. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el encargado de regular las sensaciones placenteras del organismo, y las sustancias que lo estimulan generan un aumento en la sensación de placer, lo que provoca una mayor necesidad de las mismas y da lugar a la dependencia.

Aunque el tabaco posee miles de sustancias, la nicotina es la que más se asocia con la dependencia porque es el ingrediente psicoactivo que causa los efectos más observables sobre el comportamiento. Los efectos conductuales asociados con la nicotina incluyen estimulación, mayor atención y concentración, aumento de la memoria, reducción de la ansiedad y supresión del apetito [10].

Las personas dependientes que dejan de consumir la dosis necesaria de nicotina padecen síndrome de abstinencia. El 85% de las personas que deciden dejar de fumar sufren síndrome de abstinencia por la falta de nicotina. Esta elevada cifra explica por qué tantas personas fracasan en el intento de abandonar el tabaco teniendo recaídas, ya que los síntomas de abstinencia a veces vencen a la fuerza de voluntad. Su duración se estima entre 4 y 12 semanas. Las manifestaciones son psíquicas, físicas y, además, individuales, es decir, cada persona está predispuesta a padecer unos determinados efectos.

Los síntomas y signos del síndrome de abstinencia a la nicotina más comunes son:

- Síntomas fisiológicos: mareo, cefalea, trastornos de sueño, aumento del apetito, alteración de las capacidades psicomotoras, dificultad de concentración y para pensar con claridad, fatiga, hormigueos en las extremidades, tos y estreñimiento.
- Signos fisiológicos: aumento de peso, aumento de la temperatura cutánea y de la circulación periférica, hipotensión y bradicardia.
- Cambios en el estado de ánimo: ansiedad, irritabilidad, hostilidad y depresión.
- Aumento del deseo de fumar (craving).

## **OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los medicamentos CHAMPIX® y ZYNTABAC®, cuyos principios activos son la vareniclina y el bupropion, respectivamente, y evaluar sus seguridades y el grado de eficacia de su aplicación terapéutica, la deshabituación tabáquica.

Por otro lado, se aborda la medida sanitaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social sobre la financiación de los primeros medicamentos, mencionados previamente, contra la adicción al tabaco: los requisitos de los pacientes para poder acceder al fármaco y el precio, entre otros muchos detalles.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed, SciELO y Elsevier. Las palabras claves utilizadas en la búsqueda han sido: “tabaquismo”, “nicotina” y “deshabituación tabáquica”.

Además, se consultó en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios las fichas técnicas de los medicamentos en cuestión así como el sitio web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A medida que los fumadores se hacen más mayores, también aumenta su motivación para dejar de fumar. Cada vez son más los fumadores que quieren dejar este hábito, siendo un 74% los que han realizado un intento de dejar de fumar al menos una vez en su vida [11]. De hecho, la gran mayoría de los fumadores intentan dejar de fumar una media de dos veces antes de conseguirlo de manera definitiva.

La principal razón por la cual un fumador va a plantearse dejarlo es por motivos relacionados con su salud, aunque pueden existir otras motivaciones, como la económica, la presión social o el embarazo.

El proceso del abandono del hábito de fumar implica un cambio en la conducta respecto al tabaco. La deshabituación pasa por una serie de etapas que conllevan al tratamiento de los síntomas, cambios de hábitos de vida y apoyo psicológico. El fumador se halla según su grado de motivación para dejar de fumar en una de estas fases. Se trata de un proceso cíclico que se desarrolla en un intervalo de tiempo prolongado según el modelo de Prochaska y DiClemente (Figura 1), es decir, se va pasando de una etapa a la siguiente sin saltarse ninguna.

**Fumador consonante:** Sólo ve lo positivo que le reporta fumar y no los riesgos que conlleva seguir haciéndolo. El sujeto no posee conflicto de sentimientos respecto a la necesidad de dejar de fumar, no cree tener un problema de adicción, incluso prefiere no plantearse el cambio, al menos a largo plazo. El fumador se encuentra en la **Fase de precontemplación**. Se sitúan en este estadio los sujetos que no tienen intención de dejar el tabaco en los seis meses siguientes.

O bien no posee información de los efectos perjudiciales del tabaco, o si la tiene no quiere entenderla.

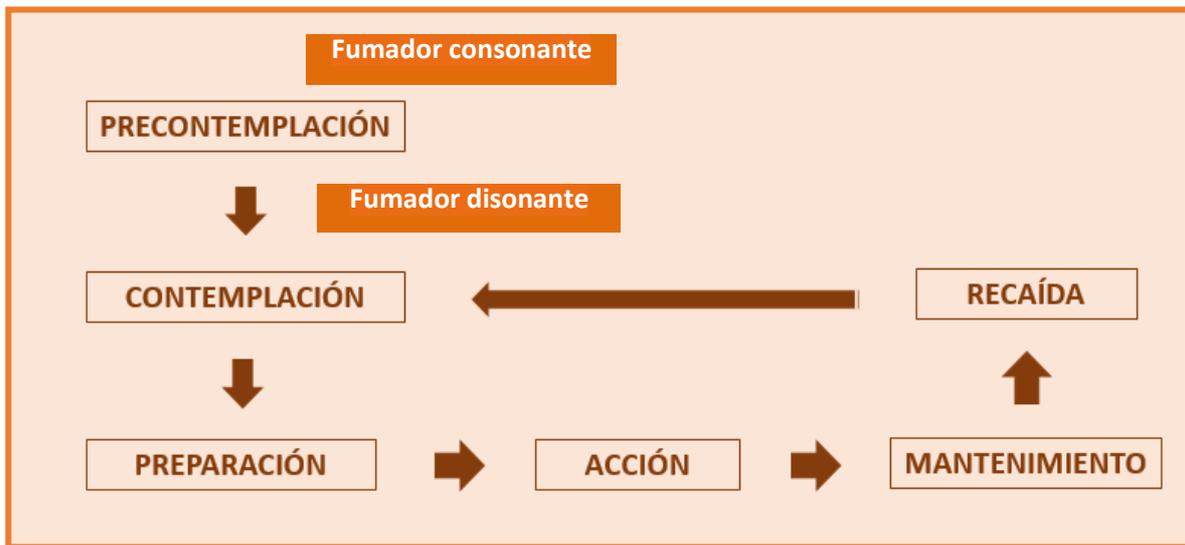


Figura 1. Modelo de Prochaska y DiClemente.

**Fumador disonante:** Le gusta fumar pero ve más los aspectos negativos que positivos del consumo de tabaco aumentado su disposición al cambio, sabe que debería dejarlo. Este tipo de fumador se puede encontrar en una de las siguientes fases:

- Fase de contemplación: Se sitúan en esta fase las personas que se plantean dejar de fumar en los próximos seis meses, pero que aún no están preparadas y no se deciden de forma definitiva a dejarlo. Generalmente se incluyen la mayoría de fumadores con intentos pasados. Las recaídas en esta fase no son infrecuentes.
- Fase de preparación: El fumador se plantea dejar de fumar en el próximo mes a pesar de intentos previos fallidos. En este sujeto pueden más las ventajas de dejar de fumar que las derivadas de seguir fumando.
- Fase de acción: El sujeto deja definitivamente de fumar. Constituye una etapa dura y en la mayoría de los casos se recurre a un tratamiento farmacológico asociado a una terapia cognitiva conductual. Se considera que los individuos que están en este estadio llevan menos de seis meses de abstinencia. El mayor porcentaje de recaídas se produce en los primeros seis meses después de dejar de fumar. Esta fase y la siguiente se ven marcadas por las recaídas.
- Fase de mantenimiento: Se encuentran aquellos fumadores que se mantienen sin fumar durante más de seis meses.
- Fase de recaída: ha vuelto a fumar tras dejarlo durante un período, con lo que vuelve a pasar a la etapa de contemplación.

**Exfumador:** el sujeto lleva más de un año sin fumar. El exfumador se puede volver otra vez fumador activo. Las recaídas pueden deberse por factores del propio sujeto (por ejemplo, el estrés) o ambientales (situaciones de la vida cotidiana que el fumador asocia con fumar, como la ingesta de café, salida con amigos, copas, etc.). Transcurridos 5 años desde que el individuo

deja de fumar, se prevé que definitivamente va a dejar de pensar en ello y la probabilidad de recaer es muy baja. En este punto, se considera a la persona como exfumadora verdaderamente.

El tratamiento que debería recibir cualquier fumador que desea dejar de fumar combina un tratamiento farmacológico (Figura 2) para aliviar la dependencia producida por la nicotina, con su adecuado seguimiento por parte de un profesional sanitario, y asesoramiento psicológico para combatir la adicción tabáquica. Además, es imprescindible que el sujeto realice un serio esfuerzo en dejar este insano hábito, incrementándose así sus posibilidades de éxito en la deshabituación tabáquica.

**Figura 2.** Tipo de tratamientos farmacológicos

**Fármacos de primera elección:**

- Chicle de nicotina (CN)
- Parche de nicotina (PN)
- Spray nasal de nicotina (SN)
- Inhalador bucal de nicotina (IN)
- Pastillas de nicotina
- Bupropion (BP)
- Vareniclina
- Combinaciones medicamentosas: PN/CN, PN/SN, PN/IN, PN/BP, PN/Nortriptilina, PN/Paroxetina y PN/Venlafaxina.

**Fármacos de segunda elección:**

- Clonidina
- Nortriptilina

Los tratamientos farmacológicos que han demostrado ser más eficaces para ayudar a los fumadores a abandonar el consumo del tabaco son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropion y vareniclina.

En general, se utilizan durante al menos 8-12 semanas y solo existen cuatro situaciones en las que estos tratamientos farmacológicos están contraindicados o se evalúa el beneficio/riesgo: fumadores menores de 16 años de edad, fumadores de menos de diez cigarrillos diarios, fumadoras embarazadas o en período de lactancia y aquellos fumadores que poseen alguna contraindicación médica para recibir cualquiera de los tratamientos farmacológicos para la deshabituación tabáquica.

La terapia sustitutiva con nicotina (TSN) reside en la administración de dosis decrecientes de nicotina en distintas formas farmacéuticas (chicles, parches, entre otras).

### **Tratamiento con vareniclina (marca comercial CHAMPIX®) [12]**

La vareniclina es la ayuda farmacológica más novedosa para la deshabituación tabáquica, se trata de una nueva molécula química desarrollada específicamente para actuar sobre los mecanismos más relevantes implicados en la dependencia al tabaco.

La vareniclina es un principio activo utilizado en adultos para ayudarles a dejar de fumar, autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en septiembre de 2006 y comercializado por el laboratorio Pfizer en enero de 2007 con el nombre de CHAMPIX®. Es un medicamento de uso bajo prescripción médica que puede ayudar también a aliviar la ansiedad y el síndrome de abstinencia asociados con dejar de fumar. Perteneció al grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos del Sistema Nervioso Central: fármacos utilizados en desórdenes adictivos; fármacos utilizados en la dependencia a nicotina.

La vareniclina se desarrolló para tener una afinidad y selectividad elevada para los receptores neuronales para la acetilcolina de tipo nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  en el sistema mesolímbico dopaminérgico, actuando como un agonista parcial selectivo del  $\alpha 4\beta 2$ . Posee efectos agonistas (con menor eficacia intrínseca que la nicotina) y antagonistas (en presencia de nicotina), al igual que otros agonistas parciales. La eficacia de la vareniclina reside en que su unión al receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  disminuye el deseo de nicotina y alivia los síntomas de abstinencia (efectos agonistas), a la vez que simultáneamente con el bloqueo de la unión de la nicotina a este receptor disminuye la liberación de dopamina inducida por la nicotina y, en consecuencia, sus efectos de recompensa/refuerzo (efectos antagonistas).

La absorción es prácticamente completa por vía oral y la biodisponibilidad es alta. Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos no se vieron modificados por el consumo de alimentos ni por la hora del día de la administración de la dosis. Su pico máximo de absorción ocurre aproximadamente a las 3-4 horas tras su administración. Se distribuye ampliamente en los tejidos, incluyendo al cerebro. Experimenta un metabolismo mínimo, el 92% es excretado sin alteraciones en la orina y menos del 10% se excreta como metabolitos, lo que indica que la mayor fuente de eliminación de este fármaco es la excreción renal. No inhibe ni induce la actividad de enzimas del citocromo P450, por lo que no altera la farmacocinética de otros fármacos que se metabolizan por este sistema enzimático. La vareniclina posee una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas.

La probabilidad de éxito es mayor si el sujeto está motivado para dejarlo. El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. Normalmente, la dosificación con CHAMPIX® debe iniciarse 1-2 semanas antes de esta fecha y son tratados durante 12 semanas.

CHAMPIX® se presenta como comprimidos blancos (0,5 mg) y comprimidos azul claro (1 mg). El sujeto comenzará con los comprimidos blancos y normalmente pasará a los azul claro. La dosis recomendada es de 1 mg cada 12 horas. Sin embargo, el tratamiento de la primera semana se inicia con un escalado de dosis gradual que va aumentando hasta alcanzar la dosis recomendada:

Días 1 al 3	0,5 mg una vez al día
Días 4 al 7	0,5 mg dos veces al día
Día 8 al fin del tratamiento	1 mg dos veces al día

En el proceso de deshabituación tabáquica, el riesgo de recaída es elevado al finalizar el tratamiento y, por tanto, se puede considerar una reducción de la dosis en pacientes con un alto riesgo de recaída.

Ciertos pacientes que estén motivados, decididos para dejar este insano hábito y no hayan conseguido el objetivo durante un tratamiento anterior con CHAMPIX®, o que hayan sufrido

una recaída terminado el tratamiento, puede resultarles beneficioso otro segundo intento con este mismo fármaco. Aquellos pacientes que toleren inadecuadamente las reacciones adversas de este medicamento, se debe reducir la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg dos veces al día. Además, en el caso de que el paciente no pueda o no esté dispuesto a dejar de fumar de forma radical, debe considerarse una estrategia de abandono gradual del tabaco con CHAMPIX®. Debe reducir el consumo de tabaco durante las 12 primeras semanas de tratamiento y dejarlo al final de dicho período de tratamiento. En este tipo de situaciones, el paciente debe seguir tomando este medicamento durante otras 12 semanas más. El tratamiento dura un total de 24 semanas.

En los ensayos clínicos en la fase II de desarrollo de la vareniclina se demostró buena eficacia, seguridad, que una dosis de 1 mg dos veces al día era más eficaz que solamente 1 mg al día y que la subida de dosis durante la primera semana aumentaba la eficacia y disminuía el efecto colateral más frecuente, la náusea [13,14].

Basándose en las características de la vareniclina y en la experiencia clínica hasta la fecha, CHAMPIX® no tiene ninguna interacción con otros medicamentos que sea clínicamente significativa. Además, únicamente se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En cuanto al embarazo, existen algunos datos en mujeres embarazadas que indican que este medicamento no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. En cambio, estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de vareniclina durante el embarazo. Se desconoce si la vareniclina se excreta en la leche humana, pero estudios en animales sugieren que la vareniclina sí se excreta en la leche. La decisión de continuar la lactancia o continuar el tratamiento con CHAMPIX® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento con CHAMPIX® para la madre.

La deshabitación tabáquica con o sin tratamiento farmacológico se asocia con varios síntomas. Las reacciones adversas al medicamento se basan en los datos obtenidos de ensayos clínicos en fase II y fase III anteriores a la comercialización actualizándose con la evaluación de datos extraídos de 18 estudios controlados con placebos anteriores y posteriores a la comercialización, en los que participaron aproximadamente 5.000 pacientes tratados con vareniclina. A continuación, se listan todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo de acuerdo con la clasificación por frecuencia (muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )):

- **Muy frecuentes:** Nasofaringitis, sueños anormales, insomnio, cefalea, náuseas.
- **Frecuentes:** Bronquitis, sinusitis, aumento del peso corporal, disminución del apetito, aumento del apetito, somnolencia, mareos, disgeusia, disnea, tos, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor dental, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, erupción cutánea, prurito, artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor de pecho, fatiga, prueba anormal de función hepática.
- **Poco frecuentes:** Infección fúngica, infección viral, hiperglucemia, ideación suicida, agresión, reacción de pánico, pensamiento anormal, inquietud, cambios de humor, depresión, ansiedad, alucinaciones, libido aumentada, libido disminuida, convulsiones, temblor, letargo, hipoestesia, conjuntivitis, dolor ocular, infarto de miocardio, angina

de pecho, taquicardia, palpitaciones, frecuencia cardíaca aumentada, aumento en presión arterial, acaloramiento, inflamación de la vía respiratoria alta, congestión de las vías respiratorias, disfonía, rinitis alérgica, irritación de garganta, congestión de los senos, Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea, hematoquecia, gastritis, cambios en los hábitos intestinales, eructación, estomatitis aftosa, dolor gingival, eritema, acné, hiperhidrosis, sudores nocturnos, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, polaquiuria, nicturia, menorragia, molestias de pecho, enfermedad de tipo gripal, pirexia, astenia, malestar.

- **Raras:** Recuento disminuido de plaquetas, diabetes mellitus, polidipsia, psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, disforia, bradifrenia, accidente cerebrovascular, hipertensión, disartria, coordinación anormal, hipogeusia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, escotoma, decoloración escleral, midriasis, fotofobia, miopía, aumento del lagrimeo, fibrilación auricular, depresión del segmento ST del electrocardiograma, amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma, dolor laríngeo, ronquido, hematemesis, heces anormales, lengua saburral, reacciones cutáneas graves, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, angioedema, rigidez de articulaciones, costochondritis, glucosuria, poliuria, secreción vaginal, disfunción sexual, sensación de frío, quiste, análisis de semen anormal, proteína C reactiva aumentada, calcio en sangre disminuido.
- **Frecuencia no conocida:** Pérdida del conocimiento transitoria.

En el período de post-comercialización en Europa, se han aislado ciertos casos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida en pacientes que recibían tratamiento con vareniclina. Dejar de fumar está asociado con síntomas depresivos que pueden incluir la ideación o el intento de suicidio y, por tanto, es difícil conocer la causa de estos síntomas: si son debidos a la vareniclina, a dejar de fumar o a ambos factores. Por dicho motivo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) llevó a cabo en el 2008, una amplia revisión de la seguridad de vareniclina [15]. Se decretaron las siguientes recomendaciones:

- Deberá tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. Además, existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe de informarse a todos los pacientes en tratamiento de ello.
- En el caso de que en un paciente en tratamiento con CHAMPIX® aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Los síntomas depresivos también se han notificado en relación con otros medicamentos para dejar de fumar que no son sustitutos de la nicotina, como el bupropion (comercializado como ZYNTABAC®).

Además, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP), comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que integran a expertos de las agencias de medicamentos nacionales, han confirmado que el balance beneficio-riesgo para la vareniclina (CHAMPIX®) continúa siendo positivo, a pesar de los resultados de un reciente meta-análisis realizado sobre los efectos adversos cardiovasculares del medicamento [16].

## **Tratamiento con bupropion (marca comercial ZYNTABAC®) [17]**

El bupropion, de liberación sostenida, ha sido el primer fármaco no nicotínico aprobado para el tratamiento de la deshabituación tabáquica, primero en 1997 en Estados Unidos y, posteriormente, en España desde julio del año 2000. A día de hoy, está autorizado y es utilizado en el mundo entero. Químicamente es una aminocetona desarrollada en 1968 que constituye un antidepresivo atípico que difiere estructuralmente y farmacológicamente de otros antidepresivos. Pertenece al grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos.

Está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor y, conjuntamente con apoyo motivacional, para ayudar a dejar de fumar a pacientes con adicción a la nicotina. Este principio activo lo encontramos en diversos medicamentos con una de estas dos indicaciones terapéuticas con distintos nombres comerciales. El ZYNTABAC® es uno de ellos. Es un medicamento de uso bajo prescripción médica utilizado para la deshabituación tabáquica, cuando el paciente se encuentra motivado para dejar de fumar o forma parte de programas de apoyo para dejarlo.

El bupropion constituye un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminoxidasa. No se conoce el mecanismo por el cual el bupropion potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Esta sustancia activa actúa sobre el núcleo accumbens e inhibe la recaptación neuronal de dopamina, esta acción explicaría la reducción del deseo de fumar. Además, inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina en el locus cerúleo, con esto se consigue aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina. Ciertos estudios *in vitro* han descubierto que el bupropion se trata de un inhibidor no competitivo de los receptores nicotínicos de acetilcolina, que se traduce en una contribución a su eficacia en el tratamiento de la adicción a la nicotina [18].

La absorción es prácticamente completa por vía oral y se desconoce la biodisponibilidad absoluta de bupropion; los datos de excreción en orina, sin embargo, señalan que al menos un 87% de la dosis es absorbida. La absorción no está significativamente afectada cuando se toma concurrentemente con alimentos. Se han identificado en plasma tres metabolitos activos farmacológicamente: hidroxibupropion y los isómeros aminoalcohólicos, treohidrobupropion y eritrohidrobupropion. Estos pueden tener importancia clínica, ya que sus concentraciones en plasma son igual o más altas que las de bupropion, que se distribuye ampliamente en los tejidos. El bupropion, hidroxibupropion y treohidrobupropion se unen moderadamente a proteínas plasmáticas. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que el bupropion y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Además, se excretan en leche humana. El bupropion se metaboliza ampliamente en hígado. Los metabolitos activos son metabolizados a metabolitos inactivos y son excretados en orina [19]. Estudios *in vitro* indican que el bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropion, principalmente por la CYP2B6. Las semividas de eliminación del bupropion e hidroxibupropion son aproximadamente 20 horas. Las semividas de eliminación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son más prolongadas, 37 y 33 horas respectivamente.

ZYNTABAC® se expende en forma de comprimidos de liberación prolongada que contienen 150 mg de hidrocloreto de bupropion. La dosis recomendada inicial es de 150 mg al día durante seis días, aumentando a 150 mg dos veces al día a partir del séptimo día de tratamiento, debiendo transcurrir como mínimo 8 horas entre dosis sucesivas. Los pacientes deberán ser

tratados durante 7 - 9 semanas. Se recomienda iniciar el tratamiento mientras el paciente aún fuma y fijar un día para dejar de fumar dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, preferiblemente en la segunda semana.

Aunque no se prevé la aparición de reacciones adversas debidas a la suspensión del tratamiento con ZYNTABAC®, podría considerarse realizar una suspensión gradual. El tratamiento deberá ser interrumpido, si no se observa efecto alguno a las siete semanas.

Fumar está relacionado con un aumento de la actividad de la CYP1A2. Tras dejar de fumar, puede disminuir el aclaramiento de medicamentos metabolizados por esta enzima y aumentar sus niveles plasmáticos, lo que puede ser particularmente importante para aquellos con margen terapéutico estrecho (teofilina, tacrina y clozapina). En estudios in vitro se ha demostrado que bupropion y su principal metabolito hidroxibupropion son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, y que bupropion es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropion, principalmente por CYP2B6. Por consiguiente, deberá tenerse precaución cuando ZYNTABAC® se administre conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que afectan a las anteriores isoenzimas. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de efectos indeseables (por ejemplo, náuseas, vómitos, excitación, inquietud y temblor postural) en pacientes que reciben concomitantemente bupropion y levodopa. Además, como bupropion se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) o inhiben el metabolismo (valproato), pues pueden afectar su eficacia y seguridad clínica. La administración de ZYNTABAC® está contraindicada en pacientes con: hipersensibilidad a bupropion o a cualquiera de los excipientes, trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones, tumor en el Sistema Nervioso Central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, cirrosis hepática, uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antecedentes de trastorno bipolar o que se encuentren en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas. Al igual que en el tratamiento con vareniclina, deberá fomentarse que las mujeres embarazadas dejen de fumar sin usar farmacoterapia, ZYNTABAC® no deberá utilizarse durante el embarazo. Hay conocimiento que bupropion y sus metabolitos se excretan en leche materna humana, se aconsejará a las madres que dejen de amamantar mientras estén en tratamiento.

Es importante advertir que dejar de fumar está relacionado con síntomas de retirada de la nicotina (agitación, insomnio, temblor, sudoración), algunos de los cuales son también reacciones adversas relacionadas con ZYNTABAC®. A continuación, se listan todos los efectos indeseables que se han identificado a partir de la experiencia clínica de acuerdo con la clasificación por frecuencia (frecuentes ( $\geq 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )):

- **Frecuentes:** Fiebre, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, insomnio, temblor, alteración de la concentración, cefalea, mareo, depresión, agitación, ansiedad, rash, prurito, sudoración, urticaria, alteraciones del sentido del gusto.
- **Poco frecuentes:** Dolor torácico, astenia, taquicardia, aumento de la presión arterial, rubor, confusión, anorexia, tinnitus, alteración de la visión.
- **Raras:** Vasodilatación, hipotensión postural, síncope, convulsiones, irritabilidad, hostilidad, angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico. También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con rash y otros

síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero. También se han notificado eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS).

El efecto adverso más relevante asociado al tratamiento con bupropion es la posible aparición de convulsiones [20]. No deberá excederse la dosis recomendada, porque la administración de bupropion está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. A dosis diaria máxima recomendada, 300 mg de ZYNTABAC®, la incidencia de convulsiones es aproximadamente de uno 1 de cada 1.000 pacientes tratados. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas son las más frecuentes, un tipo de convulsión que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-comicial o a alteración de la memoria. Existe un mayor riesgo de aparición de convulsiones en pacientes con un umbral más bajo de convulsiones. A menos que exista una causa clínica justificada por la que el beneficio potencial de dejar de fumar supere el incremento del riesgo potencial de convulsiones, no debe usarse en este tipo de pacientes. En estos casos, la dosis diaria máxima recomendada es de 150 mg, durante todo el tratamiento. La mayoría de los casos descritos hasta la fecha han ocurrido en pacientes que presentaban uno o más factores de riesgo para el desarrollo de un episodio convulsivo [20]. Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones, entre los que cabe destacar:

- Administración conjunta con otros medicamentos que disminuyen el umbral de convulsiones: antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante.
- Uso abusivo de alcohol.
- Historia de traumatismo craneal.
- Diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina
- Uso de estimulantes o productos anorexígenos.

En los pacientes que sufran convulsiones durante el tratamiento con ZYNTABAC®, se deberá interrumpir el tratamiento.

### **Estudios comparativos de la eficacia clínica entre la vareniclina y el bupropion [21] [22]**

Con respecto, a la eficacia clínica de los tratamientos de la deshabituación tabáquica mencionados previamente, se recogen los principales datos de eficacia en dos ensayos clínicos en fase III, doble-ciego, que reúnen a más de 2.000 pacientes de entre 18 y 75 años. En ambos se utiliza vareniclina a dosis de 1mg cada 12 horas, durante 12 semanas frente a bupropion de acción prolongada a dosis de 150mg cada 12 horas, como comparador activo, y placebo como control, con un seguimiento de 40 semanas postratamiento, haciendo un total de 52 semanas (un año).

Los resultados se obtuvieron con fumadores con un promedio de vida de fumador continuada de 25 años, un consumo de 10 o más cigarrillos al día, que hubieran estado al menos 3 meses sin fumar durante el año anterior y que estuvieran motivados para dejar de fumar. Los criterios de exclusión fueron: una enfermedad grave o inestable en los 6 meses previos (diabetes mellitus con tratamiento farmacológico, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC o antecedentes de cáncer), antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos, tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos y antecedentes o presencia

actual de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar, uso previo de bupropion o vareniclina, antecedentes de crisis convulsivas o trastornos de la conducta alimentaria.

A los pacientes, que debían estar motivados para dejar este hábito insano, se les entregó una guía de autoayuda para dejar de fumar. Además, se les proporcionó consejo individual antitabáquico cada semana durante las 12 semanas de tratamiento, y un posterior seguimiento con visitas y llamadas telefónicas mensuales para reforzar el proceso de la deshabituación tabáquica.

El criterio principal utilizado para medir la eficacia fue el porcentaje de pacientes con abstinencia completa tras las 12 semanas de tratamiento, confirmada por mediciones de CO (monóxido de carbono) espirado; como criterios secundarios se valoraron los porcentajes de abstinencia a las 24 semanas (12 semanas después de finalizar el tratamiento) y a las 52 semanas (40 semanas después de finalizar el tratamiento).

A continuación, se adjuntan los datos más significativos de eficacia clínica de ambos estudios:

	Vareniclina	Bupropion	Placebo
<b>Estudio Gonzales et al (1025 pacientes)</b>	N= 352	N= 329	N= 344
Abstinencia (sem 9-12)	44%	29,5%	15,7%
Abstinencia (sem 9-24)	29,5%	20,7%	10,5%
Abstinencia (sem 9-52)	21,9%	16,1%	8,4%
Abandono del tratamiento (sem 52)	39%	44%	46%
Abandono del tratamiento (sem 52) por RAM	8,60%	15,2%	9%
<b>Estudio Jorenby D et al (1027 pacientes)</b>	N= 344	N= 342	N= 341
Abstinencia (sem 9-12)	43,9%	29,8%	17,6%
Abstinencia (sem 9-24)	29,7%	20,20%	13,2%
Abstinencia (sem 9-52)	23%	14,6%	10%
Abandono del tratamiento (sem 52)	30%	35%	40%
Abandono del tratamiento (sem 52) por RAM	10,5%	12,6%	7,3%

En los dos estudios, se observa que el 44% de los pacientes tratados con vareniclina dejaron de fumar totalmente en la semana 9-12 de tratamiento, frente a un 30% con bupropion. En la semana 52, los porcentajes de abstinencia completa fueron 21,9% y 23% con vareniclina respecto a 16% y 14,6% con bupropion.

En el estudio de Jorenby, los resultados mostraron que la vareniclina era significativamente más eficaz que el bupropion (23% frente a 14,6%), pero en el estudio de Gonzales, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En estos tratamientos, el porcentaje de abandonos fue muy elevado: 30-39% en el caso de vareniclina, 35 - 44% con bupropion y 40- 46% con placebo. Los resultados concluyeron que el éxito en la deshabituación tabáquica al cabo de 12 meses con vareniclina fue 3 veces superior al placebo y 1,6 veces mejor que bupropion.

## **Financiación por el Sistema Nacional de Salud**

Desde el 1 de enero de 2020, el Sistema Nacional de Salud (SNS) financia por primera vez la vareniclina (registrada bajo el nombre comercial CHAMPIX®) y el bupropion (registrado bajo el nombre comercial ZYNTABAC®), ambos fármacos para la deshabituación tabáquica, tras el acuerdo alcanzado en la Comisión Interministerial de Precios y la resolución del Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, trasladando la ministra en funciones, María Luisa Carcedo, la noticia al presidente del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo (CNPT), Andrés Zamorano, para explicarle el detalle de la decisión de financiación de estos fármacos.

Con esta medida se pueden beneficiar alrededor de 83.800 personas, con un impacto presupuestario estimado de 7,9 millones de euros el primer año. La ministra de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en funciones, María Luisa Carcedo, ha resaltado la importancia de que ambos medicamentos, de especial impacto en la salud pública, se incluyan en la prestación farmacéutica para garantizar la equidad en todo el territorio nacional. En España, el tabaquismo constituye la principal causa de morbimortalidad con una estimación de 51.870 muertes prematuras anuales atribuibles al tabaco. El tabaquismo constituye el principal problema de salud pública por su mortalidad, morbilidad y costes económicos, en nuestro país y en la mayoría de países desarrollados. Esta medida sanitaria tiene como objetivo reducir la tasa de incidencia del tabaquismo en España, liderando el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social una estrategia integral, conjuntamente con las comunidades autónomas, en la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. La financiación de la vareniclina y el bupropion constituye una herramienta de apoyo en los programas de deshabituación tabáquica que se están desarrollando [23].

La prescripción se producirá bajo receta electrónica en pacientes que estén incluidos en un programa de apoyo individual y/o grupal que esté implementado en la comunidad autónoma, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (Ingesa) o las mutualidades, y cumplan los criterios establecidos: tener motivación expresa de dejar de fumar constatable con al menos un intento en el último año, tener un alto nivel de consumo (fumar diez cigarrillos o más al día) y tener un alto nivel de dependencia, calificado por el Test de Fagerström con una puntuación  $\geq 7$ .

A partir de ahí, será el médico el que, basándose en la historia clínica y la situación personal del paciente, recete vareniclina (CHAMPIX®) o bupropion (ZYNTABAC®). La prescripción se restringe a los médicos que se definan en el programa de deshabituación tabáquica en cada comunidad autónoma, Ingesa o mutualidad. El SNS sólo financiará un intento al año por paciente para dejar de fumar, independientemente del fármaco que se elija, con un tratamiento durante 12 semanas en el caso de la vareniclina, o durante 7-9 semanas con bupropion. Pese a todo, se tendrá en cuenta si el paciente tiene que abandonar el tratamiento por alguna reacción adversa para cambiar al otro. Cada prescripción se realizará por un envase que equivale a un mes de tratamiento, motivo por el que solo se han financiado las presentaciones de 56 comprimidos y no la de 112. Tras ello, el médico, en el marco del seguimiento del programa de deshabituación tabáquica, deberá valorar la evolución de la efectividad del tratamiento con carácter previo a la emisión de la siguiente receta [23].

Con esta medida se producirá una disminución de entre 35 y 48 euros en el CHAMPIX® respecto a su precio previo de financiación. Este fármaco para la deshabituación tabáquica costará entre 80 y 86 euros, según el tipo de tratamiento:

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO NACIONAL	PRECIO DE FINANCIACIÓN	PVP-IVA PREVIO
CHAMPIX® 0,5mg 56 comp.	656184	86,48 €	135 €
CHAMPIX® 0,5mg 11 comp. + 1mg 14 comp. + 1mg 28 comp.	697864	80,07 €	116 €
CHAMPIX® 1mg 56 comp.	697866	83,28 €	130,01 €

El bupropion (ZYNTABAC®) costará entre 16 y 32 euros según el tipo de tratamiento. Se producirá una disminución aproximadamente del 66% del precio previo de financiación, en su formato mensual:

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO NACIONAL	PRECIO DE FINANCIACIÓN	PVP-IVA PREVIO
ZYNTABAC® 150mg 30 comp.	893875	16,25 €	48,92 €
ZYNTABAC® 150mg 60 comp.	893891	32,50 €	85,41 €

Cabe señalar que esta disminución de precio se mantendrá cuando la ciudadanía quiera adquirir estos medicamentos fuera de la financiación. El paciente podrá, no obstante, regresar al medicamento si antes de que pase el año regresa al tabaquismo. En esta ocasión, pagará el tratamiento al mismo precio que el financiado pero sin el descuento de la receta. Es decir, el fármaco no tendrá un precio libre fuera de la prescripción [24]. De cara a la determinación de las ventas y a la revisión anual de precios, se ha establecido la obligación de realizar seguimiento a través de Seguimed y, por tanto, Pfizer estará obligado a registrarse en este software para comunicar, con periodicidad mensual, la información sobre sus ventas al Sistema Nacional de Salud.

El Test de Fagerström (Figura 3) es, sin duda, el test más difundido para el estudio del tabaquismo.

Es un cuestionario breve y de aplicación sencilla, que consta de 6 preguntas con respuestas múltiples que el fumador debe contestar. Cada pregunta lleva asociada una puntuación y se obtiene la puntuación total de la suma de todas ellas. La puntuación oscila entre 0 y 10 de manera, que a mayor puntuación mayor grado de dependencia física por la nicotina [25].

El test de Fagerström es una buena herramienta para clasificar el grado de dependencia física que el fumador tiene por la nicotina y para establecer o modificar pautas terapéuticas. Además, se ha encontrado una relación entre la puntuación del test y el desarrollo de enfermedades asociadas al consumo de tabaco. Los fumadores que desarrollan cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen puntuaciones más altas del test de Fagerström [26].

- Dependencia muy baja si se obtiene una puntuación entre 0-1 puntos.
- Dependencia baja si la puntuación es de 2-3 puntos.
- Dependencia moderada si la puntuación es de 4-5 puntos.
- Dependencia alta si la puntuación es de 6-7 puntos.
- Dependencia muy alta cuando la puntuación es de 8-10.

Figura 3. Test de Fagerström.

1. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	
<input type="checkbox"/> 1-10	(0 puntos)
<input type="checkbox"/> 11-20	(1 punto)
<input type="checkbox"/> 21-30	(2 puntos)
<input type="checkbox"/> 31 o más	(3 puntos)
2. Tiempo transcurrido desde que se levanta hasta que fuma el primer cigarrillo:	
<input type="checkbox"/> Menos de 5 minutos	(3 puntos)
<input type="checkbox"/> De 6 a 30 minutos	(2 puntos)
<input type="checkbox"/> De 31 a 60 minutos	(1 punto)
<input type="checkbox"/> Más de 60 minutos	(0 puntos)
3. ¿Fuma más por las mañanas?	
<input type="checkbox"/> Si	(1 punto)
<input type="checkbox"/> No	(0 puntos)
4. ¿Tiene dificultad para no fumar en lugares donde está prohibido?	
<input type="checkbox"/> Si	(1 punto)
<input type="checkbox"/> No	(0 puntos)
5. ¿Fuma cuando está enfermo?	
<input type="checkbox"/> Si	(1 punto)
<input type="checkbox"/> No	(0 puntos)
6. ¿Qué cigarro le produce mayor satisfacción?	
<input type="checkbox"/> El primero del día	(1 punto)
<input type="checkbox"/> Otros	(0 puntos)

Hasta el momento, únicamente dos comunidades autónomas, la Comunidad Foral de Navarra y Canarias, habrían incluido entre sus prestaciones la financiación de fármacos para la deshabituación tabáquica.

En concreto, Navarra puso en marcha su financiación en 2003, suspendiéndola, en 2012, durante ocho años y medio debido a los recortes de la crisis económica. Desde diciembre del 2017, decidió volver a financiar la vareniclina (CHAMPIX®), el bupropion (ZYNTABAC®) y unos parches transdérmicos de nicotina (NIQUITIN CLEAR®), medicamentos de uso bajo prescripción médica. La prescripción se produciría bajo receta electrónica en pacientes que estén incluidos en un programa de apoyo individual y/o grupal y solo se financia un intento al año. El modelo de financiación navarro incluye la acreditación de las farmacias comunitarias para realizar el seguimiento individualizado al paciente fumador. También existe el caso de que sea el farmacéutico quien informe al paciente sobre el programa de apoyo individual y/o grupal, y de esa manera lo remita a través de la tarjeta de derivación al Centro de Salud, para su evaluación y posible inclusión en el programa de ayuda a dejar de fumar. La experiencia navarra reveló que se acogieron a la financiación de estos tratamientos, hombres y mujeres casi en igual proporción de entre 50 a 64 años (41%), seguida del rango de edad de entre 35 a 49 años (38%).

En Canarias el Programa de Ayuda al Fumador de Canarias (PAFCAN) se hace cargo de la mitad del importe del tratamiento y la aportación del paciente se realiza de diferente manera en función del tratamiento prescrito.

Esta medida ya está dando los primeros problemas de abastecimiento. Además del suministro, nos encontramos frente a una situación de desinformación por parte de los pacientes que piden a su médico que les prescriban estos tratamientos sin saber los criterios para poder optar a estos

fármacos financiados para la deshabituación tabáquica. Y es que, como se ha constatado a pie de mostrador de las farmacias comunitarias, muchos de los que quieren dejar de fumar con estos fármacos, ahora financiados, piensan que son gratis. De hecho, en función de las condiciones particulares de cada paciente, tendrán que abonar una aportación diferente.

Desde las farmacias comunitarias que prestan el servicio de deshabituación tabáquica se proporciona el apoyo preciso en este proceso. El farmacéutico tiene acceso a un grupo poblacional más amplio que el médico, y puede aclarar al paciente que el tratamiento del tabaquismo es complicado, requiriendo la realización de varios intentos antes de alcanzar el éxito deseado; informarle de los riesgos del tabaquismo, insistiendo tanto en las ventajas de su abandono como en las consecuencias de su mantenimiento, y presentarle todas las opciones farmacológicas existentes, sujetas o no a prescripción médica y/o financiación pública, indicando asimismo la existencia de las terapias cognitivas conductuales que podrían complementar a estos tratamientos farmacológicos, siendo la pauta más eficaz para que el paciente deje de fumar. La ayuda y el asesoramiento del farmacéutico es un papel importante en este proceso de deshabituación tabáquica, ya que puede diseñar un plan de deshabituación personalizado destinado a superar las dificultades y ayudar a combatir la ansiedad, facilitando consejos nutricionales y hábitos saludables, a la vez que realiza el adecuado seguimiento de mantenimiento del tratamiento para evitar posibles recaídas.

## **CONCLUSIONES**

El tabaquismo sigue siendo el factor evitable más influyente en términos de morbi-mortalidad asociada. Muchos fumadores desean e intentan dejar de fumar, en su inmensa mayoría sin apoyos externos. Los profesionales sanitarios pueden aprovechar el contacto con los pacientes fumadores para explorar deseos y expectativas, motivando al abandono del hábito y prestando ayuda activa. Las medidas de control del tabaquismo más eficaces son las acciones de promoción de la salud. La evidencia disponible sobre el apoyo psico-farmacológico en la deshabituación tabáquica presenta luces y sombras a ponderar antes de adoptar una decisión terapéutica. La lucha contra el tabaquismo precisa de enfoques valientes y globales desde la administración pública, profesionales comprometidos en la tarea motivacional y fumadores convencidos de que el éxito es posible.

Los programas para dejar de fumar basados en grupo son un formato eficaz para proporcionar apoyo conductual y pueden, al menos, doblar las probabilidades de un abandono a largo plazo en comparación con las intervenciones de autoayuda. Además, el bupropion y la vareniclina han demostrado ser fármacos seguros y bien tolerados, que ofrecen la oportunidad de incrementar de forma relevante los porcentajes de abstinencia y retrasan los fracasos y recaídas durante el proceso de deshabituación tabáquica.

El CHAMPIX® es eficaz en la mayoría de consumidores de tabaco, independientemente de la edad, el sexo, la dependencia, el estado de salud y el producto de tabaco utilizado. También ha resultado tener un alto grado de eficacia en pacientes con enfermedades asociadas al consumo de tabaco y, en concreto, en los pacientes con EPOC en los que los tratamientos hasta la fecha habían producido unos efectos limitados. Las posibles relaciones con acontecimientos adversos serios, que incluyen depresión, agitación y pensamientos y comportamientos suicidas se han notificado, pero no se han confirmado hasta la fecha. Con respecto, al ZYNTABAC® las tasas de abstinencias fueron más elevadas cuando se prolongaba el tratamiento así como el retraso en aparecer la recaída. Debido a ello, serían necesarios más estudios en este sentido que nos permitieran conocer con mayor exactitud, la duración más idónea del tratamiento, a fin de

obtener resultados más exitosos. También se demostró que este fármaco viene acompañado de una reducida ganancia de peso.

Cabe destacar que en los distintos ensayos de eficacia clínica, los resultados se obtuvieron de una población sana sin patologías severas que habitualmente sí se dan en la población en general (diabetes, hipertensión, trastornos psiquiátricos, etc.). La gran amplitud de los criterios de exclusión limita la aplicación de los resultados a la población general de fumadores. Probablemente, los resultados de efectividad van a diferir de los de eficacia obtenida en los ensayos clínicos.

Finalmente, debemos considerar al ZYNTABAC® y al CHAMPIX® como fármacos de primera elección, siempre que estén indicados en el tratamiento de la deshabituación tabáquica, que se utilicen en personas motivadas y en el marco de un programa de ayuda para dejar de fumar.

El control del tabaquismo debería ser una de las prioridades sanitarias del país debido a que es la mayor fuente de fallecimientos de las últimas décadas, afectando a fumadores activos y a fumadores pasivos. La medida sanitaria que pone en marcha la financiación del CHAMPIX® y del ZYNTABAC®, constituye una herramienta importante de apoyo en los programas de deshabituación tabáquica para neutralizar la pandemia del tabaquismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-García, I., Sáenz-González, M. and González-Celador, R. *Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en el año 2006*. [Internet] Scielo.isciii.es. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272010000100003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000100003) [Consultado 18 Nov. 2019].
2. Propuesta para el Tratamiento del Tabaquismo en Andalucía y Extremadura. Grupo de Tabaquismo de Neumosur. Neumosur 2004; 16,3: 215-228.
3. Rubio Monteverde, H. and Rubio Magaña, A. (2006). *Breves comentarios sobre la historia del tabaco y el tabaquismo*. [Internet] Scielo.org.mx. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852006000400013](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852006000400013) [Consultado 24 Nov. 2019].
4. Romero Palacios, P. [Internet] Neumosur.net. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB03-27%20tabaco.pdf> [Consultado 25 Nov. 2019].
5. Córdoba-García, R. and Nerín de la Puerta, I. *Niveles de intervención clínica en tabaquismo. ¿Son necesarias las consultas específicas en atención primaria?*. [Internet] Elsevier.es. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-niveles-intervencion-clinicatabaquismo-son-13038968> [Consultado 25 Nov. 2019].
6. *Organización mundial de la salud. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: OMS; 2019.
7. Pascual Lledó JF. Epidemiología del tabaquismo. En: Solano Reina S, Jiménez-Ruiz CA (eds.): *Manual de Tabaquismo*. SEPAR. 2.ª edición. Barcelona: Masson, S.A.; 2002. p. 11-34.
8. Curry SJ, Orleans CT, Keller P, et al. Promoting smoking cessation in the healthcare environment: 10 years later. *Am J Prev Med*. 2006; 31:269-72.
9. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. 1997; Cap. 33. Disponible en CD-ROM.
10. WHO. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. [Internet] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/MH/NeuroscienceBook.htmv> [Consultado 15 Dic. 2019].

11. Quesada, M.; Carreras, J.M.; Sánchez, L. *Recaída en el abandono del consumo de tabaco: una revisión*. [Internet] Disponible en: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/viewFile/514/509> [Consultado 17 Dic. 2019].
12. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de CHAMPIX. [Internet] Disponible en: [http://w.w.w.aemps.gob.es/cima/fichas\\_Tecnicas.do?metodo=buscar](http://w.w.w.aemps.gob.es/cima/fichas_Tecnicas.do?metodo=buscar) [Consultado 4 Ene. 2020].
13. Nides M., Glover E., Reus V., Christen AG., Make B., et al. *Varenicline versus bupropion for smoking cessation: A pooled analysis*. Am J Health Behav. 2008;32:664-75.
14. Oncken C., Gonzales D., Nides M., et al. *Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation*. Arch Intern Med. 2006;166:1571-7.
15. Nota informativa 2008/01 de la AEMPS sobre vareniclina (CHAMPIX®). Revisión Información Seguridad en Europa.
16. Nota informativa 2011/15 de la AEMPS sobre vareniclina (CHAMPIX®). Evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares.
17. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de ZYNTABAC. [Internet] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/bupropion\\_FT.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/bupropion_FT.pdf) [Consultado 11 Ene. 2020].
18. Cryan JF, Bruijnzel AW, Skjei KL, Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology*. 2003;168:347-58.
19. Posner J, Bye A, Dean K, Peck AW, Whiteman PD. The disposition of bupropion and its metabolites in healthy male volunteers after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;29:97-103.
20. Nota informativa 2001/04 de la AEMPS sobre bupropion y riesgo de convulsiones. Cambios en la información de seguridad del producto.
21. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken Ch, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline and  $\alpha 4\beta 2$  Nicotine Acetylcholine Receptor Partial Agonist vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296: p. 47-55.
22. Jorenby DE, Hays Jt, Rigotti NA, Azoulay S, Eric J, Watsky EJ, Williams KE et al. For the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline and  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;296: p. 56-63.
23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. [Internet] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4717> [Consultado 14 Ene. 2020].
24. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, 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.
25. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. ¿Hacemos bien el test de Fagerström? *Prev Tab* 5(3):161-2.
26. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, 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.