

Tratamiento farmacológico para la deshabituación tabáquica

Introducción

El Proceso Asistencial Integrado (PAI) para la Atención a las Personas Fumadoras en Sacyl se ha actualizado en 2019. El uso de la metodología de gestión por procesos en la asistencia al tabaquismo supone una oportunidad de mejora, contribuyendo a enriquecer y facilitar la tarea de los profesionales de cada nivel asistencial y propiciando altos niveles de eficiencia en el desarrollo de sus funciones.

El fin es mantener bajo control los procesos de atención al fumador en los diferentes niveles asistenciales, estableciendo pautas de actuación basadas en la evidencia científica y evitando que se produzca una variabilidad excesiva en el proceso asistencial que dé lugar a ineficiencias, siempre bajo la perspectiva de la mejora continua y la búsqueda de la equidad.

Por otra parte, este mismo año se inicia, a propuesta de la Comisión de Salud Pública, el expediente de inclusión en la financiación de los tratamientos del tabaquismo (vareniclina y bupropion). En el Sistema Nacional de Salud (SNS) los criterios de financiación se han establecido teniendo en cuenta la experiencia de la Comunidad de Navarra y los estudios farmaco-económicos de coste-efectividad (EQUIPT-MOD)^{1,2}.

De forma paralela a la implantación del PAI, se ha diseñado un programa formativo para profesionales en cada Área de Salud, que llevará a cabo un grupo multiprofesional (medicina de familia, enfermería y neumología/medicina interna). Los farmacéuticos de atención primaria podrán colaborar informando sobre la prescripción.

CRITERIOS DE FINANCIACIÓN DE BUPROPION Y VARENICLINA^{3,4}

Para realizar la prescripción del medicamento, los pacientes deben estar incluidos en un programa de apoyo (individual y/o grupal) de deshabituación tabáquica que esté implementado en la CCAA/ INGESA o Mutualidades.

Además, los pacientes tienen que cumplir las siguientes características:

- Que tengan motivación expresa de dejar de fumar que se pueda constatar con un intento de dejar de fumar en el último año.
- Que fumen 10 cigarrillos o más al día y tengan además un alto nivel de dependencia, calificado por el test de Fagerström ≥ 7 .

Se financiará un intento anual por paciente para dejar de fumar con apoyo farmacológico.

Otros requisitos acordados por la Comisión:

- La prescripción de estos medicamentos se restringe a los/las médicos profesionales que así se definan en el proceso de deshabituación tabáquica en cada CCAA/INGESA o Mutualidad.
- Cada prescripción se realizará por un envase, lo que equivale a un mes de tratamiento, debiéndose valorar la evolución de la efectividad del tratamiento con carácter previo a la emisión de la siguiente receta.
- El tratamiento financiado será como máximo de 9 semanas para bupropion o 12 semanas para vareniclina.
- La dispensación de estos medicamentos se realizará por el sistema de receta electrónica del SNS.

Esta financiación se hará efectiva en el Nomenclátor de Facturación a partir del 1 de enero de 2020.

1 Indicación, mecanismo de acción y posología

La nicotina es agonista del receptor nicotínico en el sistema nervioso central y periférico; es adictiva, por lo que cuando cesa su administración se producen ganas imperiosas de fumar (craving) y pueden aparecer otros síntomas de abstinencia.

Los fármacos actualmente usados en el tratamiento del tabaquismo y que tienen aprobada la indicación como ayuda para dejar de fumar son: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropion y vareniclina. Solo se han financiado con cargo al SNS, bupropion y vareniclina, siempre y cuando se cumplan los criterios establecidos. Se financiará un intento anual por paciente para dejar de fumar con apoyo farmacológico. Ante una posible intolerancia a uno de los medicamentos en los primeros días de tratamiento, se financiará otro intento con la

otra alternativa farmacológica financiada.

Las diferentes presentaciones de TSN son medicamentos publicitarios.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)^{5,6,7,8}

La terapia sustitutiva con nicotina consiste en la administración de nicotina por una vía diferente (transdérmica o bucal) al consumo de tabaco en personas que quieren dejar de fumar, en una cantidad suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínica, pero insuficiente para crear dependencia.

La duración del tratamiento varía en función de la respuesta. Es de unos 3 meses, no recomendándose su uso durante más de 6 meses.

Tabla 1. Presentaciones y posología TSN

Presentaciones	Parches transdérmicos	Chicles	Comprimidos para chupar	Pulverizador bucal
	24h: 7mg, 14mg y 21mg. 16h: 10mg y 15mg.	2mg y 4mg.	1mg; 1,5mg; 2mg y 4mg.	1 mg/pulv.
Dosis Según grado de tabaquismo (número de cigarros día) y dependencia medida con el Test de Fagerström (TF)	<p>Un parche al día -Parches de 24h: ≥ 20 cig/día, TF: ≥ 5 3-4 semanas: 21mg 3-4 semanas: 14mg ó 21mg*</p> <p>3-4 semanas: 7mg ó 14mg*</p> <p>< 20 cig/día, TF: < 5 3-4 semanas: 14mg ó 21mg* 3-4 semanas: 7mg ó 14mg* 3-4 semanas: suspender o 7mg.*</p> <p>-Parches de 16h: ** 8 semanas: 15mg. 4 semanas: 10mg.</p> <p>*En función del síndrome de abstinencia. **En función de tiempo hasta primer cigarrillo.</p>	<p>Dependencia alta y >20 cig/día: 4 mg.</p> <p>Dependencia baja o moderada y ≤ 20 cig/día: 2mg.</p> <p>Probar pautas de dosificación fijas (1 chicle cada hora). No pasar de 25 chicles/día de 2 mg, ni de 15 chicles/día de 4 mg.</p> <p>Reducir gradualmente y suspender cuando se haya reducido hasta 1 ó 2 unidades al día.</p>	<p>Dependencia alta y > 30 cig/día: 2 o 4 mg.</p> <p>Dependencia moderada-alta y 20-30 cig/día: 1, 1,5 o 2 mg</p> <p>Dependencia baja-moderada y < 20 cig/día: 1mg.</p> <p>Probar pautas de dosificación fijas (1 comprimido cada 2 horas). Dosis habitual: 8-12 comprimidos al día.</p> <p>No pasar de 30 comprimidos/día de 1 mg ni de 15 de 2 mg.</p> <p>Reducir gradualmente y suspender cuando se haya reducido hasta 1 ó 2 unidades al día.</p>	<p>-Fase I: 1-6 semanas (1-2 pulv./ganás de fumar un cigarrillo).*</p> <p>-Fase II: 7-9 semanas (reducir hasta conseguir en la semana 9 el 50% de la fase I).</p> <p>-Fase III: 10-12 semanas (reducir hasta 4 al día en la semana 12 y dejarlo). Se pueden aplicar hasta 4 pulv./h. No superar 2 pulv. por aplicación, ni 64 pulverizaciones/24h.</p> <p>*Administrar una pulverización, si pasados 3-4 min no han cedido las ganas de fumar administrar otra.</p>
Ajuste de dosis	No precisa.			

Bupropion⁹

Es inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de serotonina. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual potencia la capacidad de abstinencia al tabaco.

El tratamiento dura entre 7-9 semanas. Se debe interrumpir si no se observa eficacia a las siete semanas.

Tabla 2: Presentaciones y posología de bupropion

Bupropion (Zyntabac®)	
Presentaciones	Comprimidos de liberación prolongada de 150 mg.
Dosis	La dosis inicial es de 150 mg al día durante seis días, aumentando a 150 mg dos veces al día el séptimo día (separados al menos por un intervalo de 8 horas).
Ajuste de dosis	Edad avanzada: 150 mg una vez al día. Insuficiencia hepática leve-moderada: 150 mg una vez al día. Insuficiencia renal: 150 mg una vez al día. Menores de 18 años: no se recomienda su uso.

Vareniclina¹⁰

Es agonista parcial de receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico α4β2. Tiene actividad agonista con menor eficacia intrínseca que la nicotina y actividad antagonista en presencia de ésta. La duración del tratamiento con vareniclina es de 12 semanas.

Para los pacientes que hayan conseguido dejar de fumar con éxito al final de las 12 semanas, se puede considerar un tratamiento adicional de 12 semanas para el mantenimiento de la abstinencia.

Tabla 3: Presentaciones y posología de vareniclina

Vareniclina (Champix®)	
Presentaciones	Comprimidos de 0,5mg y 1mg
Dosis	La dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día después de una titulación semanal. Días 1-3: 0,5 mg una vez al día Días 4-7: 0,5 mg dos veces al día Día 8-Fin del tratamiento: 1 mg dos veces al día
Ajuste de dosis	Insuficiencia renal grave: 1 mg una vez al día tras 0,5 mg/día los tres primeros días. No se recomienda en insuficiencia renal terminal

2 Eficacia

El tratamiento farmacológico forma parte, junto con el apoyo cognitivo-conductual, del tratamiento multicomponente del tabaquismo.

No hay evidencia concluyente sobre qué fármaco se debe utilizar en primera línea o qué tipo de fumador responde mejor a uno u otro, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada en función de las características de los pacientes y las contraindicaciones de los fármacos.

Si un fumador está motivado para dejar de fumar, es más probable que tenga éxito en el abandono del consumo de tabaco, por lo que las intervenciones conductuales y las entrevistas motivacionales y de prevención de recaídas son un complemento esencial para que los fármacos sean efectivos¹¹. En un metaanálisis de 38 estudios, en el que se incluyeron más de 15.000 participantes, el apoyo conductual mejoró las tasas del abandono tabáquico a los 6-12 meses en fumadores con tratamiento farmacológico (RR=1,16; IC95% 1,09 a 1,24), con un aumento relativo de la tasa de abandono del 16%, que supone un aumento absoluto de 2 a 4 puntos porcentuales^{12,13}.

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

En una revisión sistemática que incluyó más de 20.000 pacientes con seguimientos prolongados, la TSN fue superior a placebo en tasas de abandono del hábito tabáquico a los 12 meses, tanto con los parches de nicotina (21 estudios; RR=1,51; IC95% 1,35 a 1,70) como con los chicles (32 estudios; RR=1,43; IC95% 1,31 a 1,56). Se alcanzaron tasas de abandono de 14-16% con TSN y del 9-10% en el grupo placebo¹⁴.

No hubo diferencias entre los parches de 16 y 24 horas. Sí se alcanzó mayor tasa de abstinencia con chicles de 4mg frente a los de 2mg (5 estudios; RR=1,43; IC95% 1,12 a 1,83). La combinación de parche de nicotina con una presentación de acción corta fue más efectiva que el uso de un fármaco solo (RR=1,34; IC95% 1,18 a 1,51)¹⁵. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado posterior que comparó 12 semanas de tratamiento con TSN individual (parche de nicotina) y combinación de TSN (parche más comprimidos de nicotina), no hubo diferencias en las tasas de abstinencia a las 26 semanas¹⁶.

Se dispone de un metaanálisis que agrupó estudios con seguimientos de 2 a 8 años. A pesar de la mayor eficacia relativa de la TSN frente placebo ($OR=1,99$; IC95% 1,50 a 2,94) se observó que, a largo plazo, la tasa de abstinencia que se alcanzaba a los 6-12 meses disminuía por las recaídas, en el caso de la TSN pasaron del 15% al 11% y en el caso del placebo del 7% al 4%^{15,17}.

En eficacia comparada con bupropion, no hubo diferencias entre ambos tratamientos¹⁴.

En los escasos estudios donde la TSN se ha comparado directamente con vareniclina en seguimientos prolongados, las tasas de abstinencia han sido del 20-25% sin encontrarse diferencias relevantes. En el estudio EAGLES, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de vareniclina (22% vs 16%), pero con seguimientos máximos de 6 meses^{15,18}.

Bupropion

Una revisión sistemática que incluyó 10.000 pacientes con seguimientos de 12 meses, mostró superioridad de bupropion frente a placebo (27 estudios; RR=1,59; IC95% 1,44 a 1,76), siendo las tasas de abandono tabáquico del 19% con bupropion frente al 11% con placebo. En estudios más cortos no se encontraron diferencias frente a la TSN¹⁹.

Vareniclina

Se dispone de un metaanálisis en el que se evaluó la eficacia de vareniclina en el abandono del consumo de tabaco. Se incluyeron 39 en-

sayos clínicos, con más de 25.290 participantes, de los cuales 34 fueron aleatorizados y doble ciego, y 5 fueron abiertos²⁰.

Las tasas de abstinencia continua alcanzadas a los 12 meses fueron aproximadamente del 22% con vareniclina, 15% con bupropion y 9% con placebo.

Vareniclina presentó mayor eficacia que placebo en abstinencia continua a los 6 meses (27 estudios; 12.625 participantes; RR=2,24; IC95% 2,06 a 2,43) y a los 12 meses (15 estudios; 5.904 participantes; RR=2,29; IC95% 2,02 a 2,60).

Vareniclina presentó mayor tasa de abstinencia continua que bupropion a los 6 meses (5 ensayos; 5.877 participantes; RR=1,39; IC95% 1,25 a 1,54). Se obtuvieron resultados similares a los 3 y 12 meses. El beneficio también fue favorable para vareniclina comparado con TSN a las 24 semanas (RR=1,25; IC95% 1,14 a 1,37)²⁰.

Según ficha técnica, para los pacientes que tras las 12 semanas de tratamiento hayan conseguido dejar de fumar con éxito, se puede considerar un tratamiento adicional de 12 semanas. El beneficio de este tratamiento adicional se evaluó en un ensayo doble ciego en las semanas 13 a 24. A las 24 semanas, la diferencia en la tasa de abstinencia continua entre vareniclina y placebo fue del 20,8% ($OR=2,47$; IC95% 1,95 a 3,15). Sin embargo, en la semana 52, esta diferencia fue del 6,9% ($OR= 1,35$; IC95% 1,07 a 1,7)¹⁰.

Tabla 4: Resultados de eficacia en la revisión Cochrane (vareniclina vs bupropion)²⁰

Resultados revisión Cochrane (vareniclina vs bupropion)		
Tasa de abstinencia continuada a los 6 meses (5 ensayos, n= 5.877)	Vareniclina: 23,7% RR= 1,39 (IC95% 1,25 a 1,54) RAR= 7% (IC95% 5 a 9) NNT= 16 (12 a 23)	Bupropion: 17,15%
Tasa de abstinencia continuada a los 12 meses (3 ensayos, n= 1.618)	Vareniclina: 21,2% RR= 1,53 (IC95% 1,23 a 1,91) RAR= 7 % (IC95% 4 a 11) NNT=14 (10 a 28)	Bupropion: 13,9%

3| Seguridad

3.1. Efectos adversos

• Terapia sustitutiva de la nicotina (TSN)^{5,15}

La TSN es la primera medicación que se introdujo como apoyo en el tratamiento para dejar de fumar, por lo que existe una amplia experiencia de uso, tanto en casuística como en duración.

Los efectos adversos relacionados con el uso de la TSN son, por lo general, leves y transitorios, con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), dolor de cabeza e irritación local, con menos frecuencia de alteraciones del sueño, mareos, sudoración, mialgias o nerviosismo. La terapia oral puede provocar dolor mandibular, hipo o molestias locales en el lugar de absorción, como irritación de la mucosa. Los parches pueden provocar picor y eritema. Como efectos más graves, aunque poco frecuentes, se han descrito alteraciones cardiovasculares (arritmias, taquicardia, palpitaciones o

hipertensión arterial).

La TSN es segura en pacientes con enfermedad cardiovascular estable conocida. Hay información limitada sobre su uso después de un síndrome coronario agudo.

•Bupropion^{9,15,18}

Los efectos adversos más frecuentes de bupropion son insomnio, agitación, boca seca, cefalea, temblor o mareo, así como hipersensibilidad de tipo cutáneo. Con baja frecuencia: hipertensión arterial, en ocasiones grave, y convulsiones que aparecen aproximadamente en 1 de cada 1000 sujetos tratados y se agravan con el abuso concomitante de alcohol.

Se han notificado casos de neonatos con malformaciones cardiovasculares congénitas tras el tratamiento con bupropion de mujeres gestantes, sobre todo en el primer trimestre de embarazo, si bien los

resultados de varios estudios observacionales llevados a cabo para confirmar o descartar esta relación resultan discordantes. Así mismo, se han notificado síntomas neuropsiquiátricos graves, como hostilidad, agitación, depresión e ideación y comportamiento suicida.

En ensayos aleatorizados no se encontraron diferencias de eventos adversos neuropsiquiátricos comparando bupropion con parches de nicotina o placebo en pacientes con o sin trastornos psiquiátricos. Este fármaco es seguro en fumadores con enfermedad cardiovascular estable y EPOC. Bupropion está contraindicado en pacientes con trastornos convulsivos o predisposición a sufrirlos. El riesgo de convulsiones es dependiente de la dosis.

- **Vareniclina^{10,15,18}**

Los efectos adversos más frecuentes descritos para vareniclina son nasofaringitis, insomnio, cefalea y náuseas. Relativamente frecuentes: bronquitis, sinusitis, somnolencia, mareos, aumento de peso, disnea, tos, alteraciones gastrointestinales, fatiga, prurito, mialgias y artralgias.

Inicialmente se relacionó con posibles efectos cardiovasculares y neuropsiquiátricos que no han sido confirmados por estudios posteriores. Aunque se mantiene la controversia sobre estos posibles efectos, la evidencia actualmente disponible no contraíndica el uso de vareniclina en pacientes con enfermedad cardiovascular o psiquiátrica.

3.2. Poblaciones especiales

- Trastorno convulsivo o predisposición a convulsiones: Bupropion está contraíndicado en pacientes con trastornos convulsivos o predisposición a convulsiones. Vareniclina y TSN son las opciones de tratamiento en estos pacientes²¹.
- Enfermedad psiquiátrica: el estudio EAGLES fue un ensayo aleatorizado y doble ciego en el que se evaluó la incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos graves y moderados con vareniclina 1mg/12h, bupropion 150mg/12h, parches de nicotina 21mg/24h y placebo. La duración de tratamiento fue de 12 semanas más otras 12 de seguimiento. Se incluyeron 8.144 participantes, 4.116 en cohorte psiquiátrica y 4.028 en cohorte no psiquiátrica. No se encontraron diferencias en la incidencia global de eventos neuropsiquiátricos para los cuatro grupos de tratamiento (vareniclina 4,0%; bupropion 4,5%; TSN

3,9%; placebo 3,7%). Se detectaron más eventos neuropsiquiátricos en la cohorte psiquiátrica (5,8%) que en la no psiquiátrica (2,1%). El porcentaje de eventos neuropsiquiátricos graves fue más bajo en la cohorte no psiquiátrica y no varió en función del tipo de tratamiento¹⁸.

Se considera que el tiempo de seguimiento tras el tratamiento farmacológico, 3 meses, es escaso. Las recomendaciones oficiales de la EMA aconsejan períodos de seguimiento de 6 a 12 meses para evaluar eventos adversos de naturaleza psiquiátrica¹⁵.

- Embarazo: vareniclina y bupropion no están recomendados en embarazadas. Si es necesario apoyo farmacológico, la TSN es el tratamiento de elección. La evidencia, aunque es limitada, apoya su uso, ya que incrementa la tasa de abandono tabáquico y se considera más segura que continuar fumando. Algunos estudios sugieren el uso preferente de la presentación en chicles o comprimidos. En mujeres embarazadas se recomienda el abandono del tabaco tan pronto como sea posible, habiéndose mostrado los beneficios de dejar de fumar antes de la semana 15 de gestación. La evidencia de los ensayos clínicos muestra que la intervención intensiva individual aumenta significativamente las tasas de abandono¹⁵.
- Adolescentes: la TSN también es terapia de elección para adolescentes.
- Enfermedad cardiovascular: en los estudios no se encontraron diferencias de eventos cardiovasculares mayores con vareniclina, bupropion o TSN, aunque se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa²¹.
- Fumadores hospitalizados: la TSN se usa para tratar síntomas relacionados con la retirada de nicotina en fumadores hospitalizados por su rápido inicio de acción. Vareniclina y bupropion tienen inicio de acción más lento²¹.
- Fumadores preoperatorios: el uso de fármacos para dejar de fumar en preoperatorio ha demostrado aumento de deshabituación tabáquica y reducción de complicaciones postoperatorias. TSN y vareniclina son de elección en esta población. Si la cirugía se realiza en pocos días es preferible el uso de TSN por su rápido inicio de acción²¹.
- Preocupación por aumento de peso: bupropion es la opción preferente para fumadores preocupados por ganar peso tras dejar de fumar²¹.

3.3. Contraindicaciones y precauciones de uso

Tabla 5: Contraindicaciones y precauciones de uso de la TSN^{5,6,7,8}

Terapia sustitutiva con nicotina (TSN)	
Contraindicaciones	No fumadores o fumadores ocasionales; hipersensibilidad a la nicotina o a cualquiera de los excipientes
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo y lactancia - Infarto de miocardio reciente, angina de pecho inestable, arritmias cardíacas severas - Hipertensión grave, angina de pecho estable, enfermedad cerebrovascular - Diabetes Mellitus, hipertiroidismo o feocromocitoma - Insuficiencia hepática y renal - Úlcera péptica activa - Uso no recomendado en menores de 18 años
Interacciones	<p>No hay información disponible sobre interacciones con medicamentos. El consumo simultáneo de bebidas ácidas, como el café o refrescos, puede disminuir la absorción de la nicotina en la cavidad oral. Deberían evitarse estas bebidas durante los 15 minutos anteriores al mascado del chicle medicamentoso o al uso del comprimido de nicotina</p>

Tabla 6: Contraindicaciones y precauciones de uso de bupropion⁹

Bupropion	
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad a bupropion o a alguno de los excipientes Trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones Tumor en SNC En cualquier momento durante el tratamiento, cuando el paciente esté en proceso de deshabituación brusca del alcohol o de retirada repentina de cualquier medicamento que esté asociado con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiacepinas) Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa Cirrosis hepática grave Uso concomitante de IMAO Antecedentes de trastorno bipolar Tratamiento con otros medicamentos que contengan bupropion Embarazo y lactancia
Advertencias y precauciones	<p>Si el umbral convulsivo está disminuido (por tratamiento con medicación que baja el umbral de convulsiones, uso abusivo de alcohol, historia de traumatismo craneal, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos), no debe usarse, salvo que exista una causa clínica justificada donde el beneficio de dejar de fumar supere el riesgo de convulsiones. En estos casos, la dosis será 150 mg/día.</p> <p>Uso no recomendado en menores de 18 años.</p>
Interacciones	<p>Bupropion sobre otros medicamentos: Los medicamentos de estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP2D6 deben iniciarse a las dosis más bajas. Antidepresivos (p. ej. imipramina, paroxetina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tiroidazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol) y antiarrítmicos del Tipo C1 (p. ej. propafenona, flecainida).</p> <p>Los medicamentos que requieren activación metabólica por (p. ej. tamoxifeno), pueden tener eficacia reducida cuando se administran conjuntamente con inhibidores del CYP2D6, como bupropion.</p> <p>La administración concomitante de digoxina con bupropion puede disminuir los niveles de digoxina. Es necesario tener en cuenta que los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropion, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados para evitar toxicidad.</p> <p>Otros medicamentos sobre bupropion: Como bupropion se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropion conjuntamente con medicamentos que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz) o que lo inhiben (p. ej. valproato).</p>

Tabla 7: Contraindicaciones y precauciones de uso de vareniclina¹⁰

Vareniclina	
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas neuropsiquiátricos. Antecedentes de trastornos psiquiátricos. Embarazo y lactancia. Uso no recomendado en menores de 18 años.
Interacciones	Evitar uso concomitante de cimetidina en Insuficiencia renal grave.

4 Administración y seguimiento

4.1. Recomendaciones de administración

• Terapia sustitutiva de la nicotina (TSN)^{5,15}

Parches: aplicar en una zona limpia, seca y sin pelo de cualquier parte del tronco, de la parte superior del brazo o de la cadera (evitar masas).

La zona de aplicación debe variar cada día, dejando transcurrir varios días antes de volver a utilizar la misma zona.

Durante la manipulación del parche, se debe evitar el contacto con los ojos y con la nariz y lavar las manos después de su aplicación⁵.

Chicles: mascar una pieza de chicle medicamentoso hasta que su sabor se haga intenso, momento en el que debe colocarse entre la encía y la pared bucal. Al disminuir el sabor, deberá volverse a iniciar el mascado. El mascado debe repetirse durante 30 minutos⁶.

Comprimidos para chupar: debe chuparse un comprimido hasta

que su sabor se haga intenso. Entonces, se coloca el comprimido entre la encía y la pared bucal. Al disminuir el sabor, deberá volverse a chupar el comprimido. Esto debe repetirse hasta la disolución completa del mismo (aproximadamente 30 minutos)⁷.

Pulverizador bucal: después de preparar el dispositivo, dirigir la boquilla hacia la boca abierta, lo más cerca posible. Presionar firmemente la parte superior del dispensador efectuando una pulverización dentro de la boca, evitando el contacto con los labios. Los pacientes no deben inhalar mientras se realiza la pulverización para evitar la entrada del medicamento en el tracto respiratorio. Para conseguir mejores resultados, se recomienda no tragarse durante unos segundos tras la pulverización⁸.

• Bupropion⁹

El tratamiento se debe iniciar 1-2 semanas, preferiblemente 2, antes

de la fecha fijada para dejar de fumar.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No se deben partir, triturar o masticar, ya que puede producir un incremento del riesgo de efectos adversos, incluyendo convulsiones. Se pueden administrar con o sin alimentos.

Evitar la toma antes de acostarse (siempre que haya por lo menos 8 horas entre las dosis) para reducir el insomnio.

• Vareniclina¹⁰

El tratamiento con vareniclina se debe iniciar 1-2 semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos, aunque se aconseja tomar tras la ingesta de alimentos para disminuir efectos adversos gastrointestinales.

4.2. ¿Qué hacer si se olvida una dosis?

• Terapia sustitutiva de nicotina (TSN)

Parches: usar el parche tan pronto como se recuerde y, después, continuar con la pauta anterior. No usar 2 parches al mismo tiempo⁵.

Chicles, comprimidos o pulverizador: tomar la dosis en cuanto se pueda. No tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas^{6,7,8}.

• Bupropion⁹

Esperar y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

• Vareniclina¹⁰

Tomar la dosis en cuanto se pueda. Sin embargo, si faltan entre 3 y 4 horas para la siguiente dosis, no tomar el comprimido olvidado. No tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4.3. Seguimiento

En pacientes que están recibiendo tratamiento farmacológico para dejar de fumar es necesario el seguimiento para monitorizar los efectos adversos, reforzar la adherencia y apoyar para dejar de fumar. Se debe realizar un seguimiento inicial en 1-2 semanas y, posteriormente, mensual.

Si un paciente no deja de fumar tras 2-4 semanas de tratamiento, puede ser por:

- Uso incorrecto de la medicación: se aconseja proporcionar información y recomendaciones sobre el uso correcto del fármaco.
- Intolerancia a efectos adversos: antes de interrumpir el tratamiento por efectos adversos no graves, se recomienda reducir la dosis y si con la reducción no mejora, cambiar de fármaco.
- Fracaso al tratamiento a pesar del uso correcto: en caso de que el paciente no esté en tratamiento con TSN de acción corta, se recomienda asociarlo. Si son fumadores que están en tratamiento con fármacos de primera línea junto con TSN de acción corta y continúan presentando síntomas de abstinencia severos, se recomienda aumentar la dosis del fármaco de primera línea, si no lo estuviera, a la dosis máxima²¹.

5 Costes

Tabla 8: Precios unitarios TSN

	Parches transdérmicos					Chicles		Comprimidos para chupar				Pulverizador bucal
	7mg/24h	14mg/24h	21mg/24h	10mg/16h	15mg/16h	2mg	4mg	1mg	1,5mg	2mg	4mg	1 mg/pulv.
P. unitario inferior (€)	4,24	3,83	3,83	4,29	4,29	0,26	0,31	0,46	0,39	0,43	0,39	0,22

Tabla 9: Costes del tratamiento y aportación del paciente

		Bupropion (Zyntabac®)	Vareniclina (Champix®)
Presentación-PVP financiado		150 mg; 30 comprimidos- 15,63 € 150 mg; 60 comprimidos- 31,25 €	0,5 mg; 56 comprimidos- 100,60 € 0,5mg (11c)/1mg (42c)- 93,14 € 1 mg; 56 comprimidos- 96,88 €
Posología		150 mg/día durante 6 días 150 mg dos veces al día desde el séptimo día	Día 1-3: 0,5 mg/día Días 4-7: 0,5 mg dos veces al día Día 8: 1 mg dos veces al día
Duración de tratamiento máxima financiada		9 semanas	12 semanas
Coste tratamiento-paciente (PVP financiado)		62,5 €	286,9 €
Aportación paciente			
TSI 001-0%		0 €	0 €
TSI 002-10%		6,25 €	28,69 €
TSI 003-40%		25 €	114,76 €
TSI 004-50%		31,25 €	143,45 €
TSI 005-60%		37,5 €	172,14 €

Según los resultados de eficacia del metaanálisis comentado previamente, NNT=14 (IC95% 10 a 28), el coste por paciente adicional que consiga abstinencia continuada a los 12 meses con vareniclina respecto bupropion es 3.141,6 euros.

6 Conclusiones

- El tratamiento farmacológico forma parte, junto con el apoyo cognitivo-conductual, del tratamiento multicompONENTE del tabaquismo.
- Los fármacos que tienen aprobada la indicación como ayuda para dejar de fumar son la terapia sustitutiva de nicotina (TSN), bupropion y vareniclina.
- Solo se han financiado con cargo al SNS bupropion y vareniclina si se cumplen los criterios establecidos. Las diferentes presentaciones de TSN son medicamentos publicitarios.
- No hay evidencia concluyente sobre qué fármaco se debe utilizar en primera línea o qué tipo de fumador responde mejor a uno u otro, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada en función de las característi-

- cas de los pacientes y las contraindicaciones de los fármacos.
- Los tres fármacos han demostrado ser más eficaces que placebo en abstinencia continuada del consumo de tabaco a los 6 y 12 meses. Vareniclina ha presentado mayor tasa de abstinencia continuada a los 6 y 12 meses que bupropion (RAR 7%). Entre los demás fármacos parece que no hay diferencia de eficacia a los 12 meses.
- No se han encontrado diferencias en la aparición de eventos adversos neuropsiquiátricos ni cardiovasculares con los diferentes fármacos. Sin embargo, el tiempo de seguimiento de los ensayos se considera corto.
- El coste del tratamiento por paciente con bupropion es de 62,5 € y el de vareniclina de 286,9 €.

Bibliografía

1. Trapero-Bertran M, Muñoz C, Coyle K et al. Cost-effectiveness of alternative smoking cessation scenarios in Spain: results from the EQUIPTMOD. *Addiction*. 2018;113 Suppl 1:65-75
2. Coyle K, Coyle D, Lester-George A et al. Development and application of an economic model (EQUIPTMOD) to assess the impact of smoking cessation. *Addiction*. 2018;113 Suppl 1:7-18
3. Acuerdos de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 194 de 30 de septiembre de 2019. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
4. Acuerdos de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 195 de 30 de octubre de 2019. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
5. Fichas técnicas Nicotinell®, Nicorette®, Niquitin® parches transdérmicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
6. Fichas técnicas Nicotinell®, Nicorette®, Niquitin®, Nicokern® chicles medicamentosos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
7. Fichas técnicas Nicotinell®, Nicorette®, Niquitin® comprimidos para chupar. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
8. Fichas técnicas Nicorette Bucostat® pulverizador bucal. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
9. Ficha técnica Zyntabac®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
10. Ficha técnica Champix®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consulta: 29/10/2019]
11. McDonough M. Update on medicines for smoking cessation. *Aust Prescr*. 2015; 38(4):106-11
12. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016
13. Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
14. Stead LF, Perera R, Bullen C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
15. Saiz Fernández LC. Estrategias para la deshabituación tabáquica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2017; 25(4)
16. Baker TB, Piper ME, Stein JH et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 weeks. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(4): 371-9
17. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*. 2006; 15(4):280-5
18. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016; 387(10037): 2507-20
19. Hughes J, Stead LF, Hartmann-Boyce J et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016
21. Rigotti NA. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults-UpToDate. 2019