

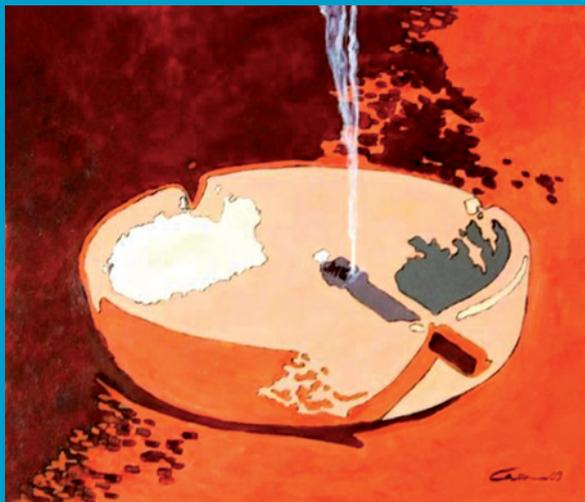
Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento del Tabaquismo (III)

Vareniclina



Cristóbal Lora Gálvez, «Cenicero», acrílico sobre tabla, 2009.

La Vareniclina es Superior al Bupropión de Liberación Sostenida en los Pacientes que Desean Dejar de Fumar

University College London, Londres, Reino Unido; Pfizer Inc, Nueva York, EE.UU.; Pfizer Inc, Groton, EE.UU. Pág. 3

Evalúan de Manera Comparativa el Impacto de los Factores Modificables de Riesgo sobre la Mortalidad

Harvard School of Public Health, Boston, EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 5

El Cese del Hábito de Fumar se Acompaña de Beneficios Cardiovasculares y Respiratorios Indudables a Mediano y Largo Plazo

Athens University Medical School, Atenas, Grecia. Pág. 8



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

La Vareniclina es Superior al Bupropión de Liberación Sostenida en los Pacientes que Desean Dejar de Fumar

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Effect of Varenicline and Bupropion SR on Craving, Nicotine Withdrawal Symptoms, and Rewarding Effects of Smoking during a Quit Attempt

de los autores

West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG

integrantes del

University College London, Londres, Reino Unido; Pfizer Inc, Nueva York, EE.UU.; Pfizer Inc, Groton, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado en

Psychopharmacology

197(3):371-377, Abr 2008

La vareniclina es más eficaz que el bupropión de liberación sostenida en términos de la reducción del deseo imperioso de fumar y del efecto agradable de volver a fumar después de haber interrumpido el hábito.

Introducción

El tratamiento farmacológico y el apoyo psicológico son importantes para que el intento de dejar de fumar sea exitoso. De hecho, la terapia de reemplazo con nicotina, el bupropión de liberación sostenida (LS) y la nortriptilina evitan que un número sustancial de individuos retome el hábito, al menos durante el año que sigue a la interrupción. Diversos estudios han demostrado que la vareniclina –una nueva opción farmacológica para dejar de fumar– es superior al bupropión de LS y al placebo. Por su parte, un metanálisis de la *Cochrane Collaboration* reveló un *odds ratio* global de abstinencia a los 12 meses de 3.22 para la vareniclina respecto del placebo y de 1.66 en comparación con el bupropión de LS.

A intervalos variables después del momento inicial de abstinencia (*target quit date*), la mayoría de los intentos para dejar de fumar no tiene éxito porque el deseo y la necesidad imperiosa de fumar superan la motivación para dejar de hacerlo. La dependencia a la nicotina suele ser la causa de este fenómeno. La nicotina de los cigarrillos origina una serie de cambios en el sistema nervioso central que motivan la continuidad del hábito. Cuando se deja de fumar, es común que los pacientes presenten síntomas desagradables; por ejemplo, irritabilidad, depresión, ansiedad, dificultad para la concentración, aumento del peso y trastornos del sueño.

El fármaco ideal para los sujetos que desean dejar el hábito debería reducir el “antojo” o la necesidad imperiosa de fumar y los síntomas de abstinencia. Asimismo, este agente debería reducir el bienestar asociado con fumar de nuevo durante la abstinencia; de esta forma, no se comprometería el éxito final. Estos aspectos se tuvieron particularmente en cuenta para la creación de la vareniclina. El fármaco se une con elevada afinidad a los receptores nicotínicos de acetilcolina α -4 β -2 (nAChR), fundamentales en el fenómeno de la dependencia a la nicotina. La vareniclina es un agonista parcial de estos receptores; por lo tanto, simula parcialmente la acción de la nicotina. El objetivo es la reducción del deseo imperioso de fumar y los síntomas de abstinencia; al mismo tiempo, inhibe la unión de la nicotina y, por ende, reduce el efecto placentero asociado con el cigarrillo. Aunque los resultados de dos estudios avalan este doble mecanismo de acción de la vareniclina, se requiere más investigación para comprender mejor algunos aspectos asociados con el tratamiento con este fármaco.

En este estudio, los autores analizaron los datos conjuntos de dos ensayos de fase III que compararon la vareniclina, el bupro-

pión de LS y el placebo, con especial atención en los índices del deseo imperioso de fumar y de abstinencia y la sensación agradable al volver a fumar en la primera semana después de la fecha índice en los pacientes abstinentes y no abstinentes. Los efectos se analizaron a la semana porque en este período se experimentan los síntomas de mayor abstinencia.

Materiales y métodos

Los dos estudios analizados fueron de 52 semanas de duración, a doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados y multicéntricos. Se incluyeron sujetos de 18 a 75 años que fumaban al menos 10 cigarrillos por día y que deseaban dejar de hacerlo. El período de mayor abstinencia en el último año no debía superar los 3 meses. Se excluyeron los pacientes con enfermedades físicas o psiquiátricas graves, que hubieran recibido bupropión de LS con anterioridad y los que habían participado en otros ensayos clínicos. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con 1 mg de vareniclina dos veces por día, con bupropión de LS en dosis de 150 mg dos veces por día o placebo.

Los efectos del tratamiento se evaluaron con la *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (MNWS) y con el *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (mCEQ). Los pacientes recibieron la medicación durante una semana, período en el que siguieron fumando; todos los días de esa semana completaron el mCEQ. Luego intentaron dejar de fumar y semanalmente fueron controlados con la MNWS. Los datos de la MNWS y del mCEQ de los pacientes abstinentes y no abstinentes se evaluaron con análisis de covarianza.

Resultados

La población de estudio estuvo integrada por 692 sujetos asignados a vareniclina, 669 tratados con bupropión de LS y 684 pacientes que recibieron placebo. De ellos, 1 821 completaron la MNWS una semana después de la fecha designada para dejar de fumar ($n = 623, 592$ y 606 , respectivamente) y 612 se mantuvieron en abstinencia durante esta semana ($n = 261, 225$ y 126 , en igual orden). Un total de 1 155 individuos fumaron al menos un cigarrillo en esa semana y proporcionaron información en el mCEQ (344 en el grupo de vareniclina, 351 en el grupo de bupropión de LS y 460 en el grupo de placebo). Las características demográficas fueron semejantes en los tres grupos; sin embargo, más pacientes no abstinentes fueron de raza no blanca; además, estos participantes fumaban más cigarrillos

por día y presentaban puntajes más altos en el *Fagerström Test for Nicotine Dependence* en todos los grupos de tratamiento.

MNWS

Deseo imperioso de fumar. En el grupo combinado, este síntoma se redujo en los pacientes tratados con vareniclina o bupropión de LS en comparación con los individuos asignados a placebo ($p < 0.001$ en ambos casos); la reducción fue significativamente más importante en los sujetos tratados con vareniclina, respecto de los asignados a bupropión de LS ($p = 0.008$). En el subgrupo de pacientes no abstinentes, los resultados fueron semejantes; la vareniclina redujo más el deseo imperioso de fumar en comparación con el bupropión de LS ($p = 0.045$) y con el placebo ($p < 0.001$); el bupropión de LS fue más eficaz que el placebo ($p = 0.001$). En los pacientes abstinentes, los dos tratamientos activos fueron mejores que el placebo (vareniclina, $p < 0.001$; bupropión de LS, $p = 0.013$). En cambio, no se registraron diferencias significativas en este parámetro entre la vareniclina y el bupropión de LS. Los pacientes sin síntomas de abstinencia refirieron mayor deseo imperioso de fumar en comparación con aquellos con manifestaciones de abstinencia en todos los grupos de tratamiento ($p < 0.001$).

Afecto negativo. En la población global, la vareniclina y el bupropión de LS redujeron el afecto negativo respecto de los individuos asignados a placebo ($p = 0.002$ y $p = 0.001$, respectivamente). Sin embargo, la diferencia sólo fue atribuible al efecto registrado en los sujetos con síntomas de abstinencia (vareniclina, $p = 0.002$; bupropión de LS, $p < 0.001$). No se registraron diferencias entre los participantes asignados a la vareniclina y al bupropión de LS. Los pacientes sin síntomas de abstinencia presentaron puntajes más altos en el afecto negativo en comparación con los sujetos abstinentes en el grupo de vareniclina ($p = 0.005$) y en el de bupropión de LS ($p < 0.001$).

Inquietud y aumento del apetito. El tratamiento o la abstinencia no tuvieron efecto sobre la inquietud. En el grupo combinado, la vareniclina se asoció con menos incremento del apetito, respecto del bupropión de LS ($p < 0.001$) o el placebo ($p = 0.036$). En el grupo de no abstinentes, la vareniclina no fue estadísticamente diferente al placebo, mientras que el bupropión de LS se asoció con menos aumento que la vareniclina ($p = 0.001$) y el placebo ($p = 0.039$). No se registró ningún efecto del fármaco sobre el apetito en los sujetos con manifestaciones clínicas de abstinencia.

Trastornos del sueño. En conjunto, los trastornos del sueño fueron mayores en los participantes asignados a bupropión de LS respecto de los pacientes tratados con vareniclina ($p = 0.003$) o placebo ($p < 0.001$); el trastorno fue mayor en el grupo de la vareniclina respecto del placebo ($p = 0.028$). En los participantes no abstinentes, los trastornos del sueño fueron más frecuentes en el grupo de bupropión de LS, en comparación con la vareniclina o el placebo; los dos grupos de tratamiento activo fueron significativamente diferentes al placebo (vareniclina, $p = 0.029$ y bupropión de LS, $p = 0.001$). Asimismo, los trastornos del sueño fueron más comunes en el grupo de bupropión

de LS para los participantes abstinentes, en comparación con la vareniclina ($p = 0.003$) o el placebo ($p = 0.022$). La vareniclina no fue diferente al placebo.

mCEQ

El índice de satisfacción, de beneficio psicológico, de bienestar respiratorio y de reducción del deseo imperioso de fumar, después de fumar el primer cigarrillo luego de la fecha índice, fue sustancialmente inferior en los sujetos tratados con vareniclina respecto del bupropión de LS ($p < 0.001$; $p = 0.004$; $p = 0.008$ y $p = 0.001$, respectivamente) y del placebo ($p < 0.001$ en todos los casos). La satisfacción y el beneficio psicológico fueron inferiores en el grupo de bupropión de LS respecto del placebo.

Discusión

Los resultados combinados de los dos estudios evaluados en esta ocasión indican que la vareniclina es más eficaz que el bupropión de LS en la reducción del deseo imperioso de fumar, en la población de sujetos abstinentes y no abstinentes, sin diferencias en relación con la abstinencia. Sin embargo, no fue superior al bupropión de LS en la reducción del afecto negativo en los fumadores abstinentes y no tuvo efecto sobre la inquietud, el insomnio y el aumento del apetito. La vareniclina, no obstante, fue sustancialmente más eficaz que el bupropión de LS en la reducción del efecto agradable asociado con el primer cigarrillo fumado después del momento inicial de abstinencia.

Es probable que la superioridad de la vareniclina sobre el bupropión en el "antojo" y en los efectos placenteros del cigarrillo obedezca a la acción dual; este mecanismo también explicaría la mayor eficacia del fármaco, respecto del bupropión, en la promoción de la abstinencia.

El efecto de la vareniclina sobre las sensaciones en el tracto respiratorio superior, añaden los autores, es muy interesante, ya que podría reflejar la acción sobre los receptores locales de nicotina en la vía aérea. Este fármaco redujo la necesidad imperiosa de fumar en los sujetos no abstinentes, fenómeno que podría ser beneficioso para ayudar a los fumadores a reducir el consumo, antes de dejar de fumar por completo. Sin embargo, se requieren estudios para evaluar este punto.

La eficacia de la vareniclina en la reducción del afecto negativo sugiere que el receptor nAChR α -4 β -2 está involucrado en este síntoma de abstinencia al igual que en el "antojo". En cambio, la falta de mejoría de los trastornos del sueño, de la inquietud y del aumento del apetito obedecería a la participación de otros subtipos de receptores nicotínicos en estos síntomas de abstinencia.

Conclusión

La vareniclina reduce el deseo imperioso de fumar y el efecto agradable asociado con el primer cigarrillo fumado después de la fecha índice del cese del hábito; la eficacia es superior a la del bupropión de LS y a la del placebo. Los efectos explicarían el mayor índice de abstinencia que se registró en los pacientes tratados con vareniclina. Por el contrario, la falta de efecto sobre el insomnio, la inquietud y el aumento del apetito sugiere que en estos síntomas de abstinencia participan otros subtipos de receptores nicotínicos, concluyen los expertos.

Evalúan de Manera Comparativa el Impacto de los Factores Modificables de Riesgo sobre la Mortalidad

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic Risk Factors

de los autores

Danaei G, Ding EL, Ezzati M y colaboradores

integrantes de la

Harvard School of Public Health, Boston, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original fue editado por

PLoS Medicine

6(4):1000058, Abr 2009

El tabaquismo y la hipertensión arterial representan los principales factores modificables de riesgo asociados con la mortalidad en EE.UU., pese a que se dispone de medidas de intervención eficaces para el tratamiento de ambas condiciones.

Introducción

La disponibilidad de datos comparables acerca de las variables vinculadas con la mortalidad, como las enfermedades, los accidentes y los factores modificables de riesgo (FMR) resultan de importancia para establecer políticas de salud. Si bien los FMR se relacionan con gran número de fallecimientos prematuros en EE.UU., los análisis efectuados no han empleado métodos similares para cuantificar el impacto de estos parámetros sobre la tasa de mortalidad.

En función de la información reunida, los autores se propusieron la revisión cuantitativa del riesgo de mortalidad asociado con los FMR en la población estadounidense.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una evaluación de riesgo comparativo para 12 FMR de causa metabólica o relacionados con la dieta o el estilo de vida. Mediante esta evaluación se estimó la cantidad de fallecimientos que pudieron prevenirse durante el período de estudio si la exposición a cada FMR se hubiera modificado con una nueva distribución hipotética. Entre los parámetros considerados se incluyeron la distribución real del FMR en la población general, el efecto etiológico de estas variables sobre la mortalidad asociada con cada enfermedad, la distribución alternativa y la cantidad total de defunciones vinculadas con cada afección.

Los FMR fueron seleccionados en función de su relación causal con la mortalidad atribuida a enfermedades específicas, así como la disponibilidad de intervenciones asociadas con la modificación del riesgo y el origen de los datos a partir de estudios libres de sesgos y de alcance nacional. Los FMR elegidos fueron la hipertensión arterial (HTA), el incremento del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la hiperglucemia, el aumento del índice de masa corporal (IMC), el incremento de la ingesta de ácidos grasos *trans* (AGT), la disminución de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y con alto contenido de omega-3 (AGO3), la ingestión de una dieta con alto contenido de sodio, el escaso contenido de frutas y verduras en la dieta, la ingesta de alcohol, el sedentarismo y el tabaquismo. Si bien los autores señalan la existencia de otros factores de riesgo, manifiestan que no se incluyeron en el modelo de análisis ante la ausencia de suficientes datos de alcance nacional y libres de sesgo. Entre estas variables, mencionan al uso de drogas ilícitas, la cantidad de calorías de la dieta, los niveles de triglicéridos y de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densi-

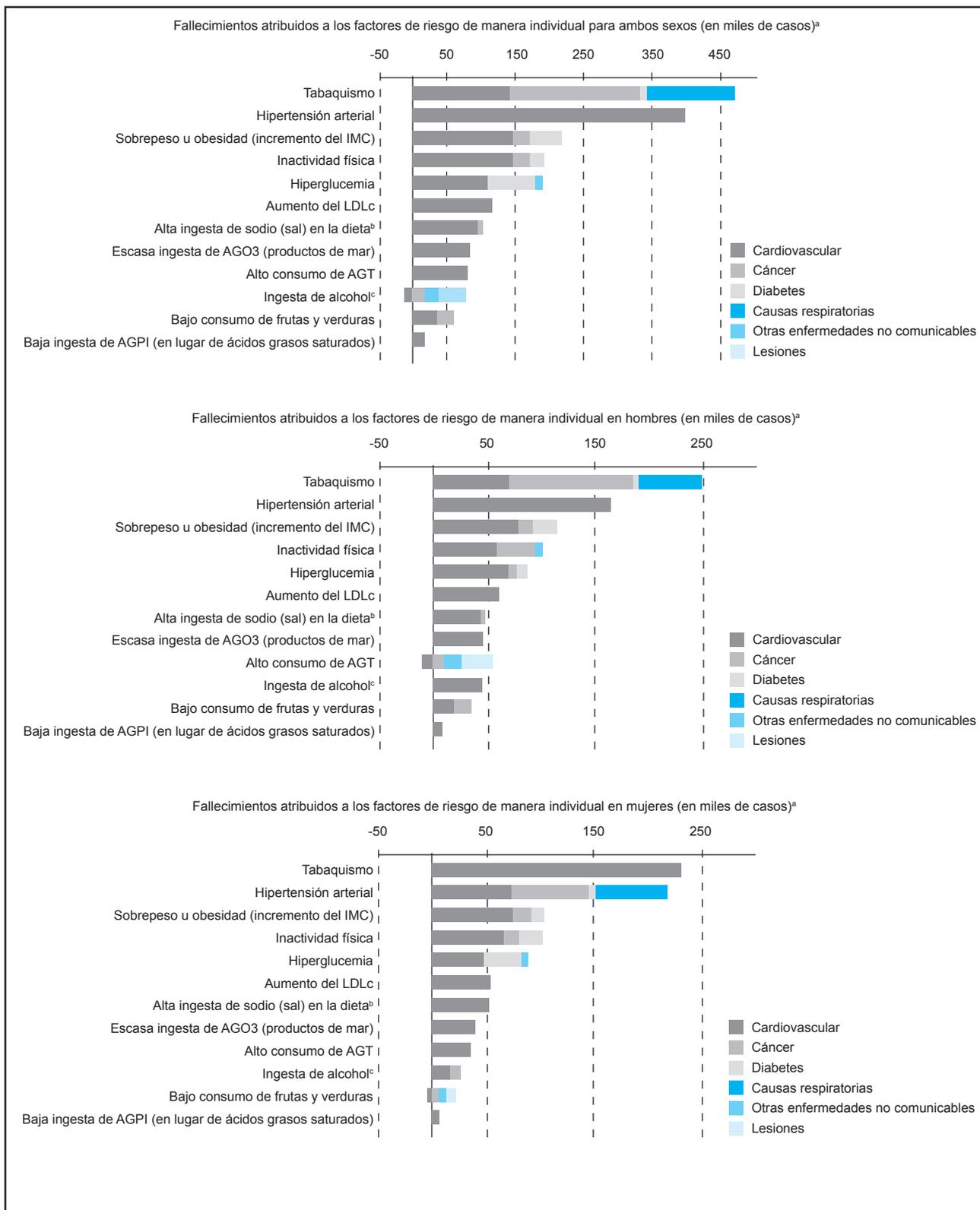
dad, la ingesta de cereales, la portación de armas de fuego y los factores relacionados en forma directa con la salud mental.

La exposición a estos FMR se obtuvo a partir de los registros de programas como la *National Health and Nutrition Examination Survey* (n = 20 470 para el trienio 2003-2006) y la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (n = 43 093 para el bienio 2001-2002). Del mismo modo, la información relacionada con la mortalidad específica para cada enfermedad, estratificada por edad y por sexo, se extrajo del *National Center for Health Statistics*.

Los datos reunidos fueron procesados con la obtención del riesgo relativo para cada unidad de exposición (en los FMR que se comportaban como variables continuas) o para cada categoría de exposición. De este modo, para cada uno de los FMR y para cada afección asociada en forma causal se determinó la reducción proporcional de la mortalidad que podría producirse de manera hipotética ante la disminución de la exposición al FMR hasta niveles alternativos. De acuerdo con los autores, este método, conocido como fracción atribuible a la población, permite estimar el efecto total de un FMR sobre la base de un modelo matemático aplicable tanto a las variables continuas (presión arterial, LDLc, IMC, glucemia, ingesta de frutas y verduras, AGT o AGPI) como a las que emplean categorías (tabaquismo, actividad física, ingesta de alcohol y de AGO3). Sin embargo, señalan como excepción que el cálculo de la fracción atribuible a la población para el efecto de la ingesta de alcohol sobre los accidentes y lesiones se efectuó con otra ecuación con base en los datos del *Fatality Analysis Reporting System*.

Por último, para el cálculo del impacto sobre la mortalidad se empleó como parámetro la distribución teórica de mínima exposición al riesgo, que se definió como de valor nulo ante la menor exposición posible a cada parámetro. De todos modos, en aquellas variables donde la distribución teórica de mínima exposición al riesgo no puede alcanzar valores nulos (presión arterial, glucemia), los niveles se estimaron en función de los menores índices de mortalidad disponibles en los estudios epidemiológicos.

Los diferentes análisis se estratificaron de acuerdo con la edad y el sexo de los pacientes, con la inclusión de sujetos a partir de los 30 años, excepto para la determinación del impacto de la ingesta de alcohol en los accidentes. Todas las variables y coeficientes reunidos fueron procesados estadísticamente mediante pruebas convencionales.



IMC: índice de masa corporal

LDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

AGO3: ácidos grasos con contenido de omega-3

AGT: ácidos grasos *trans*

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

^a Las cifras se refieren a los fallecimientos atribuidos al efecto total de cada factor de riesgo (FR) individual. Existe superposición entre los efectos de cada FR debido a la multicausalidad y a que parte de las acciones de algunos FR son mediadas por otras variables. Por lo tanto, no es posible sumar el número de fallecimientos atribuidos a los FR por separado.

^b La acción de la elevada ingesta de sodio en la dieta sobre las enfermedades cardiovasculares se calculó por medio de sus efectos sobre la presión arterial sistólica.

^c La acción protectora del alcohol incide sobre sus efectos netos. Si bien el consumo moderado de alcohol resulta beneficioso para la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular isquémico y la diabetes, resulta deletéreo para la hipertensión arterial, el accidente cerebrovascular hemorrágico, las arritmias y otras enfermedades cardiovasculares.

Resultados

Los investigadores afirman que 2 448 017 habitantes de los EE.UU. fallecieron en 2005, de los cuales el 49% eran varones. Asimismo, manifiestan que el 96% de estos sujetos tenían más de 30 años. Después del ajuste estadístico, se determinó que las cuatro causas principales de mortalidad fueron la cardiopatía isquémica ($n = 434\ 000$), el cáncer de pulmón ($n = 163\ 000$), el accidente cerebrovascular ($n = 150\ 000$) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($n = 124\ 000$).

En consecuencia, el tabaquismo se asoció con aproximadamente 467 000 fallecimientos, mientras que la HTA se relacionó con 395 000 casos, por lo que estos FMR se vincularon con entre un 16% y 20% de las muertes totales en los EE.UU. durante 2005.

Por otra parte, la obesidad, el sobrepeso, la inactividad física y la hiperglucemia se asociaron con el 8% a 9% de todas las causas de mortalidad en los adultos. Los efectos individuales de los parámetros de la dieta fueron variables e incluyeron 15 000 fallecimientos relacionados con los AGPI y hasta 102 000 muertes asociadas con la baja ingesta de AGO3 o la ingestión excesiva de AGT y sodio.

Si bien el consumo de alcohol provocó 90 000 fallecimientos tanto por accidentes como por otras afecciones, se calcula que la ingesta leve a moderada y regular se asoció con beneficios sobre la mortalidad en unas 26 000 personas.

De este modo, la mayor parte de las muertes se atribuyó a enfermedades cardiovasculares. La HTA constituyó el principal FMR individual, ya que se la consideró partícipe del 45% de los fallecimientos de origen cardiovascular ($n = 395\ 000$), sucedida por el aumento del IMC, la inactividad física y el incremento del LDLc, entre otros. En otro orden, el tabaquismo fue el FMR de mayor impacto sobre la mortalidad asociada con el cáncer en comparación con todos los demás parámetros ($n = 190\ 000$).

En el análisis por sexos, los autores destacan que la HTA representó el principal FMR vinculado con la mortalidad en las mujeres (19% de los fallecimientos de este subgrupo), mientras que el hábito de fumar fue el FMR con mayor asociación con la mortalidad entre los varones (el 21%). En cambio, el aumento del IMC, la inactividad física y la hiperglucemia se ubicaron, respectivamente, en el tercero, cuarto y quinto lugar entre los FMR asociados con la mortalidad para ambos sexos. De este modo, los efectos de cada FMR individual sobre las tasas de mortalidad fueron similares para mujeres y varones, con la excepción del alcohol, dado que el 70% de los fallecimientos relacionados con su ingesta se produjeron en sujetos de sexo masculino, en el contexto de mayores índices de consumo y de ingesta compulsiva.

Por otra parte, los investigadores efectuaron un subanálisis estratificado en función de la edad. Sólo el 4% de los fallecimientos correspondió a pacientes de entre 30 y 45 años. Sin embargo, en este grupo de edad se observó el 34% de los casos de accidentes relacionados con el consumo de alcohol. En cambio, entre los sujetos de más de 70 años se verificaron el 80% de las muertes vinculadas con la HTA, así como el 68% de las asociadas con la ingestión excesiva de sodio y el 70% de las relacionadas con la inactividad física. Como contrapartida, en los individuos menores de 70 años se produjo al menos el 40% de los fallecimientos atribuidos a los valores elevados de LDLc y de consumo de alcohol, o bien a la menor ingesta de AGPI, AGO3, frutas y verduras. En forma global, el tabaquismo representó el FMR con mayor asociación con la mortalidad en varones y mujeres adultos.

En otro orden, los autores destacan la importancia de la exposición a cada uno de los FMR en relación con su impacto sobre los índices de mortalidad. De este modo, más del 60% de los

fallecimientos relacionados con HTA, IMC elevado e hiperglucemia se produjeron en individuos considerados hipertensos, obesos o diabéticos, respectivamente. No obstante, más de la mitad de las muertes vinculadas con cifras elevadas de LDLc se confirmaron en pacientes cuyos lípidos plasmáticos se encontraban por debajo del umbral de definición de dislipidemia. En cuanto al tabaquismo, los investigadores aseguran que el impacto de este FMR fue similar tanto para los fumadores como para los ex fumadores, como consecuencia de la continuidad de los efectos perjudiciales del tabaco sobre los sujetos que ya habían abandonado el hábito de fumar.

Discusión y conclusiones

De acuerdo con el modelo de análisis aplicado para determinar el impacto de una serie de FMR en la población estadounidense, los autores aseguran que el tabaquismo y la HTA representaron las principales causas de mortalidad, dado que se consideraron responsables de casi un quinto y un sexto de los fallecimientos, respectivamente. La mayor parte de las acciones del tabaquismo se atribuyeron a la exposición acumulativa en los fumadores y a la persistencia de sus efectos en los ex fumadores, en especial entre los de sexo masculino. Por otra parte, el incremento del IMC, la inactividad física y la hiperglucemia se vincularon con el 10% de los casos de mortalidad, con predominio entre las mujeres. Se destaca que, en la población menor de 70 años, el hábito de fumar constituyó el principal FMR.

En este contexto, los expertos manifiestan que estos resultados permiten estimar el efecto total producido por cada uno de los FMR. La mortalidad específica para cada enfermedad se atribuye a la confluencia de múltiples variables que actúan de modo simultáneo, por lo cual las intervenciones pueden dirigirse a uno o a todos estos parámetros. Asimismo, parte de las acciones de uno de estos FMR puede ser mediada por otra variable. Por lo tanto, la mortalidad atribuida a FMR múltiples o superpuestos no debe combinarse por simple sumatoria. En consecuencia, los investigadores afirman que tanto en estudios epidemiológicos de cohortes como a nivel poblacional, los análisis futuros deben dirigirse a la evaluación de los efectos individuales y combinados de los FMR, con el objetivo de discernir si los cambios en el estilo de vida o en los hábitos alimentarios ejercen sus efectos por medio de factores metabólicos.

Entre las ventajas de este ensayo, los autores reconocen su característica de ser el primer estudio de dimensiones poblacionales acerca de FMR en el que se incluyen variables relacionadas con la dieta, mediante un método de comparación. Por otra parte, los datos se obtuvieron de trabajos entre los que se integraron metanálisis con gran cantidad de participantes. De todos modos, advierten que se utilizaron datos procedentes de estudios de observación, en muchos casos con múltiples criterios de selección. Asimismo, sostienen que los efectos de algunos FMR varían en relación con el período de la exposición, como ocurre con el tabaquismo y su diferente influencia sobre la enfermedad cardiovascular y el cáncer de pulmón.

De esta manera, señalan que pueden aplicarse medidas individuales y poblacionales sobre los FMR evaluados en este análisis. Así, destacan la existencia de intervenciones eficaces sobre el hábito de fumar y la HTA, las principales causas de mortalidad en los EE.UU. De todos modos, señalan que se observa una menor reducción de la presión arterial y de los índices de tabaquismo en la población, mientras que también se describe una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. Por lo tanto, concluyen que se necesita priorizar la investigación, la implementación, la supervisión y la evaluación de aquellas medidas que pueden reducir los FMR.

El Cese del Hábito de Fumar se Acompaña de Beneficios Cardiovasculares y Respiratorios Indudables a Mediano y Largo Plazo

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Respiratory, Cardiovascular and other Physiological Consequences of Smoking Cessation

de la autora

Gratziou C

integrante de la

Athens University Medical School, Atenas, Grecia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

25(2):535-545, Feb 2009

La interrupción del hábito de fumar induce efectos muy favorables; sin embargo, en el período inmediato al cese del tabaquismo pueden aparecer algunos efectos desagradables que, aunque transitorios, pueden comprometer la continuidad de la abstinencia.

Introducción

No existen dudas de que el tabaquismo es un importante factor de riesgo cardiovascular y pulmonar. A diferencia de los beneficios indudables a largo plazo asociados con la interrupción del hábito de fumar (IHF), a corto plazo esta conducta puede asociarse con algunos efectos fisiológicos no deseados, mucho menos estudiados. Cuando estas manifestaciones no se tratan en forma adecuada se compromete la continuidad de la abstinencia.

En esta revisión, la autora analizó ambos fenómenos a partir de los trabajos realizados entre 2003 y 2008, identificados en Medline. La búsqueda se limitó a los artículos en inglés, a los trabajos clínicos, los metanálisis y los ensayos aleatorizados y controlados. Se identificaron 51 artículos, 41 de ellos aptos para la revisión y otros 28 trabajos que se detectaron a partir de la revisión de las bibliografías.

Beneficios asociados con la IHF

Efectos del cese del tabaquismo sobre las enfermedades pulmonares

El tabaquismo acelera la declinación funcional pulmonar, en tanto que la IHF detiene el deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁). Los beneficios de la IHF se observaron primero en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o con asma. La IHF es la mejor forma para evitar o reducir la progresión del daño pulmonar en la EPOC.

El *Lung Health Study* es una amplia investigación multicéntrica, aleatorizada, controlada y prospectiva que incluyó sujetos fumadores con EPOC y compromiso leve a moderado de la función respiratoria, evaluados durante 5 años. Los participantes que dejaron de fumar tuvieron una mejoría del VEF₁ en el transcurso del año y a los 5 años de observación. Luego, el índice de declinación funcional fue la mitad del registrado en los sujetos que siguieron fumando y similar al de aquellos que nunca habían fumado. Los cambios en el VEF₁ se relacionan con las modificaciones de la hiperreactividad bronquial: cuanto mayor es la declinación, mayor la hiperreactividad. También se ha observado que las mujeres que dejan de fumar se benefician más que los hombres.

Por su parte, el *Tucson Epidemiological Study of Airways Obstructive Disease* reveló que la mejoría es mayor en los fumadores jóvenes respecto de los de más edad. A los 11 años de la IHF,

los pacientes que dejaron de fumar tuvieron una reducción de la función pulmonar significativamente inferior en comparación con los sujetos que siguieron fumando. A su vez, el 38% de estos últimos, en comparación con el 10% de los que dejaron de fumar, presentaron un VEF₁ inferior al 60% del valor esperado. En cambio, fumar menos cantidad de cigarrillos por día no evitó el daño. La información en conjunto sugiere que la IHF por completo mejora la funcionalidad respiratoria, algo que no ocurre cuando sólo se reduce la cantidad de cigarrillos que se fuman por día, al menos en los pacientes con EPOC o con compromiso de la función respiratoria.

El *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* evaluó las influencias de la IHF a lo largo de 11 años y mostró que la declinación del VEF₁ fue menor en las mujeres –no así en los hombres– que dejaron de fumar, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, es posible que otros factores, entre ellos el peso corporal, tengan que ver con la respuesta diferente entre ambos sexos.

En cambio, la *European Community Respiratory Health Survey* indicó que la IHF es beneficiosa en hombres y en mujeres. No obstante, el beneficio máximo se observa cuando también se controla el aumento del peso.

El tabaquismo también compromete otras variables de funcionalidad respiratoria, entre ellas, la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La IHF se acompaña de una reducción de la hiperreactividad bronquial en los sujetos fumadores con síntomas respiratorios crónicos y sin EPOC. Si bien en los pacientes con EPOC, la IHF se asocia con una mejoría de la hiperreactividad bronquial, este parámetro nunca revierte hasta la normalidad. En los pacientes asmáticos, la IHF mejora la hiperreactividad a la histamina y los síntomas respiratorios. Un estudio mostró que, en los pacientes con asma, la IHF se asocia con un aumento del pico de flujo espiratorio y de la conductancia específica de la vía aérea en las 24 horas posteriores a la interrupción del hábito, mejoría que continúa durante la semana siguiente. Otra investigación confirmó la rapidez de la mejoría.

En comparación con los sujetos no fumadores, los individuos asmáticos fumadores tienen mayor producción de moco, más tos, sibilancias, síntomas nocturnos y mayor dificultad para respirar; la IHF durante un año o más revierte estas alteraciones. La abstinencia prolongada también mejora la respuesta a los corticoides.

Efectos sobre la inflamación de la vía aérea. La inflamación bronquial es el hallazgo patognomónico de las enfermedades pulmonares obstructivas. Varios estudios han sugerido que la IHF modifica la inflamación bronquial y la función del endotelio; a su vez, estos cambios afectan la progresión de la enfermedad respiratoria. No obstante, cabe mencionar que la inflamación de las vías aéreas en los sujetos fumadores “sanos” difiere de la que se observa en los pacientes con EPOC, de allí que la inflamación puede persistir en estos últimos, aun después de dejar de fumar. Este trastorno podría estar relacionado con el daño tisular inducido por el tabaquismo. Los cambios en las células epiteliales bronquiales de los pacientes con EPOC sólo revertirían mucho tiempo después de la IHF.

Efectos de la IHF sobre la enfermedad cardiovascular

Numerosos estudios demostraron que la IHF se asocia con la reducción significativa del riesgo cardiovascular; en este sentido, la mejoría se observa en el transcurso de los 6 meses posteriores al cese.

La hemoglobina, el hematocrito, el fibrinógeno, el recuento de glóbulos blancos y rojos, las fracciones de lípidos, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la rigidez arterial son algunos de los parámetros cardiovasculares que mejoran cuando se deja de fumar. La reducción de la cantidad de cigarrillos también se acompaña de un efecto cardiovascular beneficioso, que se traduce en la reducción del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular y la necesidad de revascularización coronaria en el transcurso de los 12 a los 24 meses que siguen a la IHF en los pacientes con enfermedad coronaria preexistente. Sin embargo, este efecto cardiovascular favorable puede manifestarse mucho después, especialmente entre los individuos con un bajo riesgo basal. En tanto que las variables hemostáticas e inflamatorias tardarían unos 20 años en normalizarse.

Problemas relacionados con la IHF que pueden comprometer la continuidad de la abstinencia

La IHF se asocia con diversos trastornos fisiológicos que aparecen rápidamente cuando se deja de fumar y que pueden inducir al individuo a retomar el hábito. Algunos de estos problemas necesitan una estrategia particular para que los pacientes sigan motivados.

Aumento del peso y de la presión arterial

El aumento del peso es un efecto bien conocido, asociado con la IHF, que puede comprometer el éxito a largo plazo. Existe una relación entre el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y la mortalidad por enfermedad coronaria. Un metanálisis de 21 estudios de observación confirmó que los sujetos fumadores son más delgados que los individuos que no fuman; la diferencia promedio en el IMC fue de 0.97 kg/m² en los hombres y de 1.38 kg/m² en las mujeres. Aun así, el riesgo de muerte por causa coronaria en los fumadores no se reduce en forma suficiente –en relación con el IMC– para justificar la persistencia en el hábito.

Diversos estudios sugirieron que después del cese del tabaquismo, además del aumento del peso hay una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica; más aún, la incidencia de hipertensión fue mucho mayor entre los individuos que dejaron de fumar respecto de los sujetos que siguieron fumando. Otro estudio de cohorte sugirió que el riesgo de aparición de hipertensión aumenta considerablemente a medida que se prolonga la abstinencia. Este efecto apareció en los individuos que mantuvieron su peso corporal sin cambios, así como también en los pacientes que presentaron aumento ponderal luego de la IHF. Por el contrario, en un estudio realizado en Australia en 1 372 mujeres y en 888 hombres, la IHF se asoció con aumento del peso en los sujetos de ambos sexos, pero no con elevación de la presión arterial.

Todavía no se conocen los mecanismos por los cuales la IHF se asocia con aumento de la presión arterial, independientemente de los cambios en el peso corporal. Sin embargo, es posible que influyan otros factores del estilo de vida –actividad física, cambios en el estado de ánimo y envejecimiento–. En este sentido, aconsejar a los pacientes a que realicen mayor actividad física podría ser particularmente ventajoso. Aunque la IHF se asocia con elevación de la presión arterial, no debe olvidarse que también induce cambios vasculares muy favorables en la rigidez arterial y en el perfil de lípidos y que no afecta la tolerancia a la glucosa. El tratamiento antihipertensivo, sin embargo, no debe demorarse en los pacientes que presentan hipertensión. Cualquiera sea la situación, el beneficio de dejar de fumar siempre supera los riesgos.

Mayor producción de moco e infecciones del tracto respiratorio superior

La bronquitis aguda y crónica es frecuente en los individuos que fuman, aunque la tos matutina y la flema suelen ser consideradas “normales” por los pacientes, indudablemente representan un síntoma patológico. El subdiagnóstico de EPOC es muy común entre los fumadores.

En las primeras etapas que siguen a la IHF, las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentes, y es posible que este fenómeno se asocie con la disminución transitoria de la producción de IgA secretoria. No obstante, los niveles luego vuelven a la normalidad.

El tabaquismo es un factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en los adultos. Asimismo, incrementa el riesgo de infecciones bacterianas y virales y, en comparación con los sujetos no fumadores, los individuos que fuman tienen 2 a 4 veces más riesgo de presentar enfermedad neumocócica invasiva, 7 veces más probabilidad de tener influenza (que también es más grave entre los fumadores) y mayor riesgo de tuberculosis. La mortalidad por neumonía y por tuberculosis se correlaciona con la cantidad de cigarrillos que se fuman por día. Todos los fumadores deberían recibir la vacuna contra la influenza y contra el neumococo. Asimismo, si presentan varicela deben ser tratados con aciclovir.

Constipación

Después que se deja de fumar, los índices de constipación aumentan significativamente. El 17% de los pacientes refiere constipación y el 9% presenta un trastorno considerable. La constipación también es un problema en los individuos que intentan dejar de fumar mediante diversos tratamientos (bupropión, vareniclina, terapia de reemplazo con nicotina). Los profesionales deben tener en cuenta que 1 de cada 6 pacientes que deja de fumar presenta constipación y que 1 de cada 11 tiene constipación grave. Los pacientes deben ser advertidos y saber que no es un efecto adverso de la medicación. Una dieta adecuada, la mayor ingesta de agua y la actividad física pueden ser de ayuda.

Úlceras bucales

En un estudio en 1 234 fumadores que dejaron el hábito, la incidencia de úlceras orales fue del 40%; esta prevalencia fue más alta en aquellos que eran más dependientes. Por lo general, las úlceras aparecen en el transcurso de las 2 primeras semanas luego de la IHF y el 60% de los pacientes mejora aproximadamente un mes después. Por lo general, el problema es leve pero en un 8% de los casos puede ser grave, en especial entre los sujetos que utilizan terapia de reemplazo con nicotina por vía oral, en comparación con aquellos que usan parches de nicotina, aerosol nasal o bupropión. En la mayoría de los casos, el trastorno remite por completo en el transcurso del mes. Probablemente las úlceras orales se relacionan con la ansiedad y con el estrés emocional asociados con la abstinencia.

Tabla 1. Riesgos de morbilidad y de mortalidad cardiovascular en los sujetos fumadores y después de la interrupción del hábito

Parámetro	Riesgo relativo			Hazard ratio		Odds ratio vs. F
	F vs. NF	EF [†] vs. NF	EF [†] vs. F	F vs. NF	EF vs. F	
Muerte cardiovascular	1.65	Igual				
Infarto de miocardio	1.26	Igual	0.68		0.84	
Accidente cerebrovascular	1.42	Igual		1.43		
Mortalidad total	1.99	Igual	0.64	1.75	0.71	
Enfermedad coronaria						0.71AR
Enfermedad cardiovascular secundaria después de un año						0.64EF 0.44NF

* Cinco años después de la interrupción del tabaquismo; † ≥ 2 años después de la interrupción del tabaquismo
EF: ex fumadores, NF: no fumadores, AR: abstinencia reciente, F: fumador

Trastornos del metabolismo de los fármacos

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos del cigarrillo son fuertes inductores del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 1A2. La actividad de esta enzima, valorada mediante el metabolismo de la cafeína, es significativamente mayor en los fumadores respecto de los sujetos que no fuman ($p < 0.01$).

La CYP1A2 está involucrada en el metabolismo de numerosos fármacos. Su estimulación por el cigarrillo puede incrementar el metabolismo de estas drogas. Por ejemplo, en comparación con los individuos no fumadores, la concentración sérica de la clozapina es 2.5 veces más baja en los sujetos que fuman. Este efecto debe ser tenido muy en cuenta, en especial en los pacientes con enfermedades psiquiátricas que dejan de fumar.

Conclusión

El tabaquismo representa un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y pulmonar; los beneficios asociados

con la IHF son indudables a mediano y largo plazo (1 a 20 años). Sin embargo, a corto plazo pueden ser más notorios los efectos adversos asociados con la abstinencia.

En la mayoría de los países se comercializan diversas terapias para ayudar a dejar de fumar. En los pacientes con EPOC está recomendado el tratamiento con bupropión, en combinación con cambios conductuales. En los sujetos con enfermedades cardiovasculares agudas (infarto agudo de miocardio y angina inestable), el bupropión también es una alternativa útil. En cambio, en los sujetos con enfermedad cardiovascular estable se recomienda el tratamiento de reemplazo con nicotina.

Se esperan los resultados de los estudios en marcha con vareniclina. En cualquier caso, los pacientes deben ser muy bien educados en relación con los efectos negativos inmediatos de dejar de fumar para que el intento no sea infructuoso, concluye la experta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Pfizer.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio de 2009.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.