

# Ansiedad, depresión y deshabituación tabáquica

## *Anxiety, Depression and Tobacco Abstinence*

VIRGINIA ALMADANA PACHECO\*, ANA PAULINA GÓMEZ-BASTERO FERNÁNDEZ\*, AGUSTÍN VALIDO MORALES\*, ESTEFANÍA LUQUE CRESPO\*, SOLEDAD MONSERRAT GARCÍA\*, TEODORO MONTEMAYOR RUBIO\*.

\*UGC Neumología. Hospital Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani s/n. 41003. Sevilla. España. Teléfono 600162576.

### Resumen

Existe evidencia de la relación entre patología mental y tabaquismo y del mayor riesgo de sufrir un episodio depresivo al dejar de fumar, incluso con tratamientos específicos para la abstinencia. Objetivo: valorar la influencia de un programa de abandono del tabaco en el estado emocional de los pacientes mediante la medición de los niveles de ansiedad/depresión y las posibles diferencias en función de la presencia de antecedentes psiquiátricos. Método: estudio de cohortes observacional y prospectivo de pacientes que acudieron a dejar de fumar mediante programa combinado (farmacológico y cognitivo-conductual). Se midió ansiedad (A) y depresión (D) utilizando el cuestionario HADS al inicio, primer y tercer mes de abstinencia. Resultados: la ansiedad y la depresión presentaron mejoría significativa y progresiva a lo largo del tratamiento (A: basal 9,2±4,6; 1 mes 5,9±3,6; 3 meses 4,5±3,1; p<0,05 / D: basal 5,5±4,1; 1 mes 3±3; 3 meses 2,3±2,1; p<0,05), en la población psiquiátrica (A: basal 11,3±4,5; 1 mes 7,1±3,7; 3 meses 5,3±3,5; p<0,05 / D: basal 7,4±4,8; 1 mes 4,2±3,6; 3 meses 3±2,9; p<0,05), e independientemente del tratamiento. Tasa de abstinencia: 58,5%, no se vio afectada por los niveles basales de ansiedad y depresión. No se detectaron efectos secundarios neuropsiquiátricos relevantes. Conclusiones: los niveles de ansiedad y depresión evolucionan favorablemente durante el programa, alcanzándose buenos resultados, independientemente de la presencia de patología psiquiátrica. *Palabras clave:* Ansiedad; depresión; tabaco; pacientes psiquiátricos; abstinencia tabáquica.

### Abstract

There is evidence of the relationship between mental illness and smoking and increased risk of depressive episodes after quitting smoking, even with specific treatments for abstinence. Objective: To assess the influence of a cessation program on the emotional state of patients by measuring levels of anxiety / depression and differences depending on the presence of psychiatric history. Method: A prospective observational study of patients taking part in a combined program (pharmacological and cognitive-behavioral) for giving up smoking. Anxiety (A) and depression (D) was measured using the HADS questionnaire at baseline, first and third month of abstinence. Results: Anxiety and depression showed significant and progressive improvement during treatment (A: baseline 9.2 ± 4.5, 5.9 ± 3.6 1 month, 3 months 4.5 ± 3.1, p < 0.05 / D: baseline 5.5 ± 4.1; 1 month 3 ± 3; 3 months 2.3 ± 2.1, p < 0.05), in psychiatry population (A: baseline 11.3 ± 4.5; 1 month 7.1 ± 3.7, 5.3 ± 3.5 3 months, p < 0.05 / D: baseline 7.4 ± 4.8, 4.2 ± 3.6 one month; 3 months 3 ± 2.9, p < 0.05), regardless of treatment. Abstinence rate: 58.5%, unaffected by baseline levels of anxiety and depression. No significant neuropsychiatric side effects were detected. Conclusions: Anxiety and depression levels evolved favourably during the program, achieving good results regardless of the presence of psychiatric pathology. *Keywords:* Anxiety; depression; tobacco; psychiatric patients; tobacco abstinence.

Recibido: Enero 2016; Aceptado: Junio 2016.

#### Enviar correspondencia a:

Virginia Almadana Pacheco. Avda. Europa, 54. Bloque 3, 4<sup>o</sup>C. 41089. Montequinto. Sevilla. Tfno. 619869435.  
Correo electrónico: virginiacadiz@yahoo.es

**E**xiste evidencia de la relación entre enfermedad mental y dependencia al tabaco (Lawrence, Hafekost, Hull, Mitrou, y Zubrick, 2013) y de que aquellos con patología psiquiátrica presentan niveles más altos de ansiedad y depresión cuando se comparan con no fumadores. Por otro lado, existe mayor riesgo de aparición de un episodio depresivo mayor tras dejar de fumar a corto plazo e, incluso, una reducción brusca del consumo de tabaco podría desencadenarlo (Lagrue, Dupont, y Fakhfakh, 2002; Mykletun, Overland, Aaro, Liabo, y Stewart, 2008). Sin embargo, lo que sucede tras un periodo más o menos largo de abstinencia con la sintomatología ansiosodepresiva no está del todo esclarecido, basándose en estudios que han evaluado las variaciones de ansiedad y depresión tras varias semanas de dejar de fumar utilizando cuestionarios específicos (Bolam, West, y Gunnell, 2011; Dawkins, Powell, Pickering, Powell, y West, 2009; Marqueta, Jimenez-Muro, Beamonte, Gargallo, y Nerin, 2010; McDermott, Marteau, Hollands, Hankins, y Aveyard, 2013; Sampablo et al., 2002; West y Hajek, 1997) y con resultados dispares.

No se trata sólo de que los fumadores presenten peores niveles de ansiedad y depresión o más predisposición a sufrir patología mental, sino que existe una clara asociación entre tabaquismo y patología psiquiátrica que ha sido ampliamente documentada en la literatura (Sobradie y García-Vicent, 2007), con una prevalencia de tabaquismo que alcanza más del doble que la población general. Además, estos pacientes presentan un mayor riesgo de recaídas, peores tasas de abandono y sintomatología de abstinencia más severa, suponiendo un importante reto en una consulta de deshabituación tabáquica.

Por otro lado, se dispone de evidencia suficiente a cerca de la utilidad de los fármacos de primera línea para el abandono del tabaco (terapia sustitutiva con nicotina (TSN), Bupropion y Vareniclina) en pacientes sanos. La evidencia en pacientes con enfermedad mental es más amplia con TSN y Bupropion, siendo más limitada con Vareniclina, ya que este tipo de pacientes se excluyeron de los estudios de comercialización. Además, tras la aprobación de ambos fármacos comenzaron a aparecer casos en los que se ponía en duda la seguridad del medicamento suscitando una alarma sobre un mayor riesgo de efectos neuropsiquiátricos graves con su uso tanto en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos, por lo que la US Food and Drug Administration (FDA) decidió incluir una "alerta negra" (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm169988.htm>) en la caja del medicamento que se mantiene hasta la fecha. Esto ha motivado el desarrollo de estudios (Ahmed et al., 2013; Anthenelli et al., 2013; Cinciripini et al., 2013; Foulds et al., 2013; Garza, Murphy, Tseng, Riordan, y Chatterjee, 2011; Gunnell, Irvine, Wise, Davies, y Martin, 2009; McClure et al., 2009; Kasliwal, Wilton, y Shakir, 2009; McClure et al., 2010; Stapleton et

al., 2008; Tonstad, Davies, Flammer, Russ, y Hughes, 2010), incluso promovidos por la propia FDA, con metodología y población muy variada con el objeto de analizar los posibles efectos neuropsiquiátricos de los fármacos en general, así como su eficacia en pacientes con enfermedad mental, aunque cobrando más relevancia mediática todos los relacionados con Vareniclina. Los estudios que han realizado de forma estandarizada la medición de ansiedad y depresión son menos numerosos (Anthenelli et al., 2013; Cinciripini et al., 2013; Garza et al., 2011; McClure et al., 2009; McClure et al., 2010), empleando a veces cuestionarios poco sencillos o basados en medición de síndrome de abstinencia (Cinciripini et al., 2013) y, en ocasiones, limitados a un número pequeño de pacientes (Garza et al., 2011) con resultados controvertidos.

A día de hoy siguen realizándose estudios para evaluar la seguridad de estos fármacos y, aunque no existe contraindicación para su empleo en pacientes psiquiátricos, la monitorización estrecha de estos pacientes en general debería ser la norma.

En base a lo anterior, pretendemos valorar la influencia de un programa de abandono del tabaco llevado a cabo en una unidad secundaria hospitalaria de deshabituación tabáquica en el estado emocional de los pacientes mediante la medición de los niveles de ansiedad/depresión a lo largo del mismo y las posibles diferencias en función de la presencia de antecedentes psiquiátricos.

## Material y método

Se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional, longitudinal y prospectivo, con inclusión consecutiva de pacientes que acudieron a la Unidad de Deshabituación Tabáquica del Hospital Universitario Virgen Macarena para dejar de fumar de marzo 2011 a octubre de 2012, en base a las directrices para la comunicación de estudios observacionales de la Declaración STROBE.

### Participantes

Se incluyó a fumadores mayores de 18 años con historia tabáquica acumulada >10 paquetes/año que aceptaron participar en un programa de deshabituación tabáquica combinado (tratamiento farmacológico más terapia cognitivo-conductual). Se consideró como criterio de exclusión la condición de exfumador; embarazo, lactancia o intento de concepción; imposibilidad para comprender las preguntas realizadas en el cuestionario de ansiedad/depresión; pacientes tratados con parches de nicotina y la no aceptación a participar en el estudio. La presencia o antecedentes de patología psiquiátrica no fue criterio de exclusión.

### Programa de tratamiento para el abandono del tabaco

Se llevó a cabo un programa combinado utilizando tratamiento farmacológico y psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual con 5 revisiones: basal, a los 15 días,

primer, segundo y tercer mes. En la primera visita, el neumólogo, que en todos los casos fue el mismo, realizó historia clínica incluyendo antecedentes psiquiátricos y decidió el tratamiento farmacológico según las características de cada paciente (comorbilidad, medicación concomitante, precio del tratamiento y preferencias pactadas con el propio paciente): Bupropion (150 ó 300 mg) o Vareniclina (0,5 mg/día 3 días; 0,5 mg/12 horas del 4º al 7º día y 1 mg/12 horas del 8º día en adelante), con una duración de 2 meses en ambos casos. Se permitió tomar puntualmente chicles de nicotina de rescate en pauta descendente los primeros días a partir de un consumo de cigarrillos nulo. La psicóloga realizó medición de CO exhalado mediante cooxímetro tipo Micro-smokerlyzer (Modelo Micro Co, marca Micro Medical Limited, Kent, Reino Unido), cuestionario HADS (Hospitalary Anxiety and Depression Scale) (Zigmond y Snaith, 1983), test de Fagerström y test de Richmond. En el resto de visitas de seguimiento se evaluaron posibles problemas relacionados con la medicación y se monitorizó la abstinencia.

Se contactó telefónicamente con aquellos que no completaron las visitas referidas para monitorizar posibles efectos adversos, haciendo especial hincapié en aquellos de tipo neuropsiquiátrico. En los casos en los que dejaron de fumar se les exigió comprobación con cooximetría. Aquellos pacientes en los que no se pudo comprobar la abstinencia (imposibilidad de contactar y medir CO) fueron considerados como fracaso.

### **Variables:**

- Variable Principal:
  - Cambios en las puntuaciones obtenidas para síntomas de ansiedad y depresión al mes y a los 3 meses según el cuestionario HADS, que consta de 14 ítems divididos en dos subescalas (ansiedad y depresión). La puntuación se expresó como puntuación absoluta para cada una de las subescalas y por intervalos de puntuación. En este sentido, puntuaciones mayores o iguales a 11 en cada subescala fueron consideradas como de alta probabilidad para sufrir un trastorno de ansiedad o depresión, puntuaciones entre 8 y 10 como dudosas y puntuaciones iguales o menores a 7 como baja probabilidad para este tipo de trastornos.
- Variables secundarias:
  - Tasa de abstinencia: constatada mediante medición de CO exhalado.
  - Efectos adversos relacionados con la medicación para el abandono del tabaco: de forma sistemática se recogieron los efectos adversos más frecuentes de los fármacos empleados y otros no tan frecuentes (ansiedad, ideas suicidas, intento de suicidio, debut/ empeoramiento de enfermedad psiquiátrica). También se registró cualquier efecto secundario o síntoma que pudiera aparecer y no se encontrara entre los citados. Se interrogó telefónicamente a los pacientes que no acudieron a las visitas de seguimiento. Se

registró el momento de aparición de los síntomas: precoz (primeros días), primera semana, segunda semana, tercera semana, primer mes, segundo mes o tercer mes. También se midió la intensidad de los mismos mediante una escala de Likert de 0 a 3 (0: nada, 1: leve, 2: moderado, 3: intenso).

- Otras variables: datos epidemiológicos y antecedentes personales, historia tabáquica, niveles de motivación para el abandono del tabaco (test de Richmond) y dependencia al tabaco (test de Fagerström) y valoración del síndrome de abstinencia mediante cuestionario específico que consta de doce preguntas en relación a los síntomas más frecuentes que se puntúan en una escala de Likert del 0 al 3 (0: no síndrome de abstinencia, 1: síndrome de abstinencia leve, 2: moderado, 3: severo).

### **Análisis estadístico**

Para el cálculo del tamaño muestral se realizó un análisis preliminar de los cambios en los niveles de ansiedad/depresión en un grupo de pacientes de la consulta de deshabitación tabáquica. Se utilizó la puntuación media de ansiedad (extrapolable a depresión) basal y al primer mes. Calculando su diferencia ( $2,5 \pm 2$ ) con el programa nQuery Advisor se observó que se necesitaban 678 pacientes para obtener una potencia del 95% y un nivel de significación  $\alpha$  de 0,05. Teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas esperables en el seguimiento en base a la práctica habitual en una Unidad de Deshabitación Tabáquica como la nuestra del 25% y 20% al primer y tercer mes respectivamente; la población total a incluir fue de 1.140 pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22.0 (2014). Los resultados descriptivos se analizaron de todos los pacientes incluidos desde el inicio. Los resultados de la tasa de abstinencia se obtuvieron realizando un análisis "con intención de tratar (ITT)" en el que los pacientes perdidos durante el seguimiento se consideraron como fumadores. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante chi-cuadrado para variables categóricas y t-student para las continuas. La comparación de las puntuaciones de ansiedad y depresión a lo largo del tiempo se realizó mediante un análisis de medidas repetidas. En todos los casos, se consideró el mínimo nivel de significación  $p < 0,05$ . La estimación puntual se complementó con una estimación por intervalos de confianza al 95%.

### **Aspectos éticos**

Este estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

## **Resultados**

### **Participantes**

Se incluyeron 1144 pacientes desde Marzo 2011 a Octubre de 2012. El porcentaje de pérdidas en el seguimiento de los

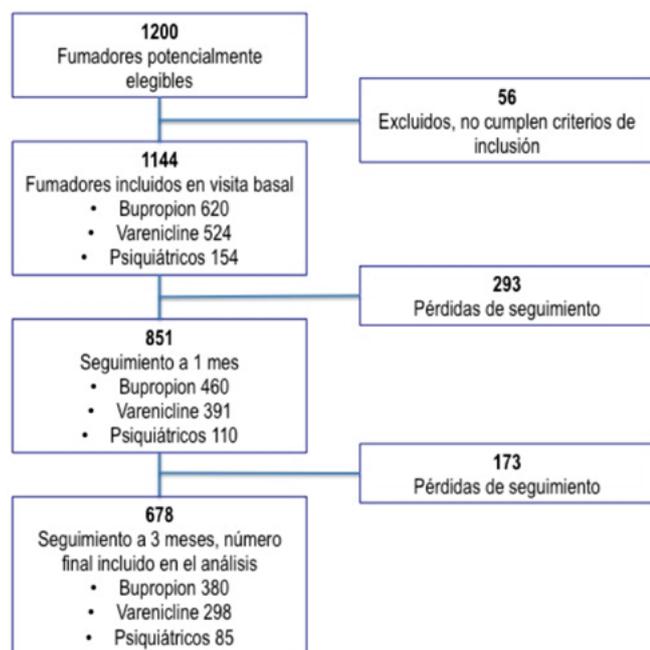


Figura 1. Muestra del estudio

pacientes fue elevado: 25,6% al primer mes y 20,3% adicional al tercer mes (figura 1), en todos los casos por abandono del programa, aunque esta circunstancia se tuvo en cuenta en el diseño del estudio. Se realizó un análisis de las características de la población a lo largo del seguimiento. A pesar de las pérdidas, la población se mantuvo homogénea. La población

final de estudio fue de 678 pacientes. Las características generales de dicha población se muestran en la tabla 1.

Los pacientes que completaron el seguimiento eran de mediana edad (49,9 ± 11 años), con un ligero predominio del sexo masculino y un consumo acumulado de tabaco considerable (37,4 ± 22,2 paquetes/año). Casi la mitad presentaban factores de riesgo cardiovascular (46,6%) y en torno a un 15% diagnóstico de EPOC o síndrome de apnea durante el sueño. Un 12,6% había sido diagnosticado de una enfermedad psiquiátrica alguna vez en su vida, tratándose en la mayoría de los casos de depresión (63,5%). La mayoría presentaban niveles elevados de motivación y casi la mitad alta dependencia al tabaco.

### Pacientes Psiquiátricos

La prevalencia de patología psiquiátrica en la consulta fue de un 13,4%. De estos, 85 pacientes completaron el programa. Las características generales de este subgrupo se detallan en la tabla 1. Entre los diagnósticos psiquiátricos, lo más frecuente fue la depresión (54 casos), seguido del trastorno de ansiedad (27 casos). 4 de los pacientes presentaron diagnósticos varios (esquizofrenia (1), fobias (2), trastorno bipolar (1)). 24 de estos pacientes habían presentado ingresos por descompensación de su patología psiquiátrica en algún momento de su vida y 7 casos habían cometido intentos autolíticos. La edad media fue similar a la del resto de pacientes, aunque con claro predominio femenino y menor motivación para dejar de fumar (psiquiátricos 7,7± 1,3 vs no psiquiátricos 8,1 ± 1,2, p<0,05).

Tabla 1. Características generales de la población final incluida en el estudio.

Características	Población Final n=678	No psiquiátricos n=593	Psiquiátricos n=85	p
Edad (años)	49,9 ± 11	49,7 ± 11	51,1 ± 11,8	0,593
Sexo masculino (%)	57,5	61,7	28,2 **	<b>0,000</b>
Edad de inicio tabaco (años)	15,8 ± 5,2	15,6 ± 4,2	17,5 ± 9,3	0,578
Consumo acumulado (paq/año)	37,4 ± 22,2	37,9 ± 22,5	34,2 ± 19,6	0,538
Comorbilidades (%)				
EPOC	15,2	15,3	14,1	0,718
FRCV†	46,6	45,7	52,9	0,834
SAHS	15,6	16	12,9	0,640
Psiquiátrica#	12,6	---	---	---
Test Richmond Total+	8 ± 1,2	8,1 ± 1,2	7,7 ± 1,3 *	<b>0,033</b>
Baja (%)	5,9	5,6	8,2	
Moderada(%)	5	4,9	5,9	
Alta (%)	89,1	89,5	85,9	
Test Fagerström Total+	6 ± 2,4	6 ± 2,4	6,2 ± 2,3 *	<b>0,012</b>
Leve (%)	21,2	22,3	14,1	
Moderada(%)	32,7	32,9	31,8	
Alta (%)	46	44,9	54,1	
Tratamiento (%)				
Bupropion	56	59,7	30 **	<b>0,000</b>
Varenicline	44	40,3	70 **	<b>0,000</b>

Nota. Los datos están expresados en media ± desviación estándar y en frecuencia absoluta (%).

\*p<0,05, \*\*p<0,01; comparaciones entre fumadores sin antecedentes psiquiátricos / con antecedentes psiquiátricos.

† Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica)

#Incluye ansiedad, depresión y otros (esquizofrenia, trastorno bipolar, fobias...)

+Test Richmond y Fagerström: puntos totales y por intervalos (≤4 puntos: baja/leve; 5-6 puntos: moderada y ≥ 7 puntos: alta)

Un 72% estaba tomando algún tipo de fármaco para su enfermedad psiquiátrica (benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, IMAOS, antipsicóticos...).

**Cambios en ansiedad y depresión**

La puntuación media basal para ansiedad fue de 9,2 ± 4,6 puntos, lo que correspondería a “dudoso” en el screening. Sin embargo, la puntuación media basal para depresión estaba dentro de lo considerado como “baja probabilidad”: 5,5 ± 4,1 (tabla 2), destacando que hasta un 70,3% de los pacientes obtuvo puntuaciones comprendidas en el rango de baja probabilidad para ansiedad.

Cuando se analizó qué ocurría con los niveles de ansiedad y depresión tras el abandono del tabaco se pudo observar una caída significativa de la puntuación total y en cada una de las subescalas del HADS (ansiedad y depresión) a

lo largo de los 3 meses de programa (tabla 2, figuras 2 y 3). Esta significación se mantenía al comparar las caídas del inicio al mes, del mes a los 3 meses y del inicio a los 3 meses en todos los casos. La caída entre el segundo y tercer mes seguía siendo progresiva y significativa a pesar de estar ya sin medicación.

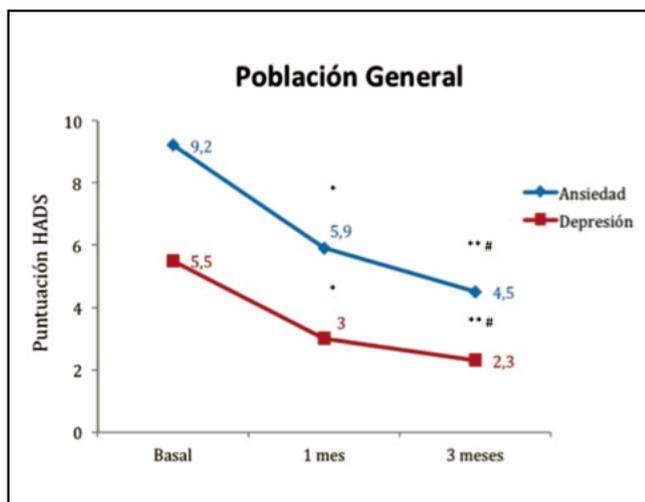
**Pacientes Psiquiátricos**

Las puntuaciones basales del HADS en este subgrupo de pacientes fueron significativamente mayores en ambas subescalas que las obtenidas por los no psiquiátricos, encontrándose en rango de alta probabilidad para el caso de la ansiedad. A pesar de esto, las puntuaciones de ansiedad y depresión descendieron de forma significativa a lo largo del seguimiento en ambos grupos, sin encontrar diferencias al mes ni a los tres meses (tabla 2, figuras 4 y 5).

Tabla 2. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global a lo largo del programa y en función del grupo poblacional estudiado.

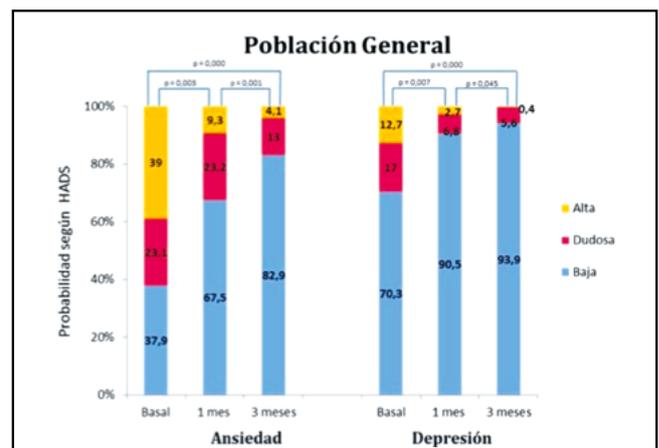
	Ansiedad			Depresión		
	Basal	1 mes	3 meses	Basal	1 mes	3 meses
Población total (n=678)	9,2±4,6	5,9±3,6 *	4,5±3,1 ** #	5,5±4,1	3±3 *	2,3±2,1 ** #
No psiquiátr. (n=593)	8,9±4,5	5,7±3,6 *	4,4±3** #	5,3±4	2,8±2,6 *	2,2±2,1 ** #
Psiquiátricos (n=85)	11,3±4,5	7,1±3,7 *	5,3±3,5 ** #	7,4±4,8	4,2±3,6 *	3±2,9 ** #
Bupropion (n=380)	8,9±4,6	5,9±3,7*	4,4±3 ** #	5,4±4	2,9±2,5 *	2,2±2** #
Vareniclina (n=298)	9,6±4,7	6±3,5 *	4,6±3,2** #	5,8±4,3	3±2,7 *	2,4±2,1** #

Nota. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión ± desviación estándar. \* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes; \*\* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses; # p<0.001 Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses.



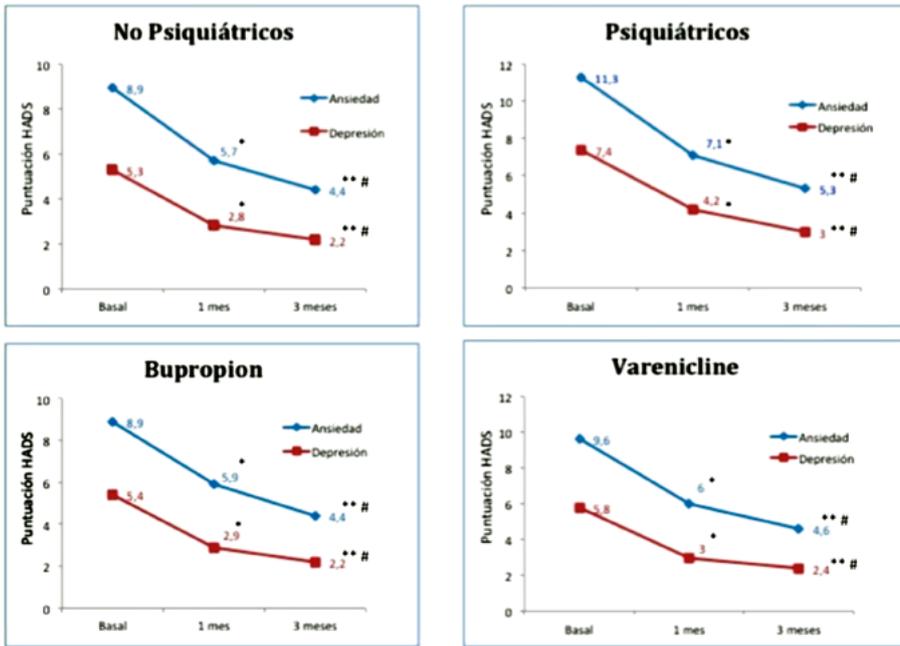
Nota. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión. \* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes; \*\* p<0.001 Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses; # p<0.001 Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses.

Figura 2. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global según HADS en la población general.



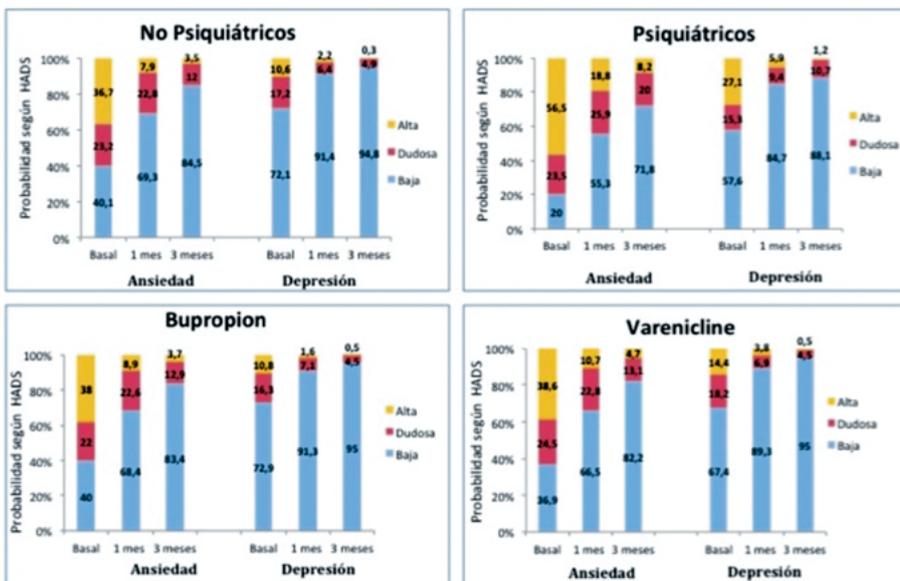
Nota. Los datos se expresan como frecuencia absoluta (%) de pacientes en cada grupo de probabilidad para diagnóstico de síndrome ansioso o depresivo según puntuación obtenida en el cuestionario HADS para la subescala de ansiedad (0-7 puntos: baja probabilidad, 8-10 puntos: dudosa probabilidad, >o igual a 11 puntos: alta probabilidad). Comparaciones significativas en todos los casos para p<0,05.

Figura 3. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión en función del grupo de probabilidad para sufrir un trastorno ansioso o depresivo a lo largo del programa en la población general.



Nota. Los datos se expresan como media de puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión. \*  $p < 0,001$  Comparaciones efectuadas entre Basal – 1 mes; \*\*  $p < 0,001$  Comparaciones efectuadas entre Basal – 3 meses; #  $p < 0,001$  Comparaciones efectuadas entre 1 mes – 3 meses.

Figura 4. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión de forma global según HADS por subgrupos de población.



Nota. Los datos se expresan como frecuencia absoluta (%) de pacientes en cada grupo de probabilidad para diagnóstico de síndrome ansioso o depresivo según puntuación obtenida en el cuestionario HADS para la subescala de ansiedad (0-7 puntos: baja probabilidad, 8-10 puntos: dudosa probabilidad, >o igual a 11 puntos: alta probabilidad). Comparaciones significativas en todos los casos ( $p < 0,05$ ).

Figura 5. Evolución de los niveles de ansiedad y depresión en función del grupo de probabilidad para sufrir un trastorno ansioso o depresivo a lo largo del programa por subgrupos de población.

### Subgrupo de tratamiento

Aunque el estudio no se ha diseñado para realizar una comparativa entre los diferentes fármacos empleados, se realizó una comparativa de la población por grupo de tratamiento encontrando que ambos grupos fueron homogéneos en todas las características evaluadas.

De forma basal, la puntuación obtenida para ansiedad fue mayor que la de depresión en ambos grupos de tratamiento. Independientemente de esta circunstancia, ambas puntuaciones disminuyen a lo largo del seguimiento de forma significativa (tabla 2, figuras 4 y 5).

### Resultados del programa

La tasa de abstinencia a 3 meses de nuestro programa fue del 58,5%. Por fármacos fue del 60,8% para Bupropion y del 55% para Varenicline. En los pacientes psiquiátricos, la tasa de abstinencia fue discretamente menor que la de la población total (53,2%). No encontramos diferencias en los niveles basales de ansiedad y depresión entre los pacientes que dejaron de fumar y los que no lo hicieron ni en la población general ni en el subgrupo de pacientes psiquiátricos (tabla 3).

Tabla 3. Tasa de abstinencia a 3 meses y valores basales de ansiedad y depresión en función del estado de fumador.

	Fuma	CO#	Ansiedad	Depresión	No fuma	CO#	Ansiedad	Depresión
<b>Población total</b> (n=1144)	41,5	31,6±12,9	9,5±4,8	5,8±4	58,5	1,9±0,5	9,2±4,7	5,5±4,1
<b>Psiquiátricos</b> (n=154)	46,8	33,2±16,1	11,1±4,6	7±4,2	53,2	2±0,7	11,7±4,4	7,5±4,8

Nota. Los datos se expresan como % de pacientes que fuma o no fuma, resultados de cooximetría en partes por billón (ppb) y puntos totales obtenidos en el cuestionario HADS para cada una de las subescalas de ansiedad y depresión.

#CO: medición de monóxido de carbono en aire espirado mediante cooximetría.

\*Significación para  $p < 0,05$ , comparaciones realizadas entre fumadores y no fumadores.

Tabla 4. Incidencia global de efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia en la población general y en la población psiquiátrica.

Efecto adverso	Población General (n: 1052)				Población Psiquiátrica (n: 145)			
	Incidencia	Leve	Moderado	Grave	Incidencia	Leve	Moderado	Grave
Náuseas	22	62,1	37,9	0	23,4	79,4	20,6	0
Vómitos	4,4	100	0	0	1,4	100	0	0
Estreñimiento	1,4	80	20	0	3,4	80	25	0
Dolor abdominal	2,7	55,5	44,5	0	2,7	100	0	0
Cefaleas	5,3	78,6	19,4	0	10,3	100	0	0
Sequedad de boca	12,1	49,6	49,6	0,8	15,1	59	31,8	9,2
Pseudogripe	2,9	80,6	19,4	0	2,7	100	0	0
Insomnio	18,9	50	46,7	3,3	18,6	51,8	44,5	3,7
Pesadillas	6,9	65,7	27,3	7	10,3	73,3	20	6,7
Nerviosismo	36,2	39,1	59,9	1	37,2	35,2	57,4	7,4
Alteraciones del ánimo	3,2	52,9	44,1	3	4,8	100	0	0
Eventos mentales graves*	0	0	0	0	0	0	0	0

Nota. Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental.

### **Análisis de los efectos adversos relacionados con el tratamiento**

Se realizó un análisis de la incidencia de efectos adversos presentados a lo largo del seguimiento, contactando telefónicamente con aquellos que abandonaron el programa. Se consideraron pérdidas de seguimiento aquellos con los que no se pudo contactar. Finalmente, la población total estudiada fue de 1052 pacientes (92% de la muestra). Los efectos adversos más frecuentemente presentados de forma global fueron nerviosismo (36,2%), náuseas (22%), insomnio (18,9%) y sequedad de boca (12,1%). El resto de efectos adversos se registró en un porcentaje muy bajo. La mayoría fueron de leves (98%) y de aparición precoz. La incidencia de efectos secundarios graves fue excepcional y sólo se describió para pesadillas (7%), insomnio (3,3%), alteraciones del ánimo (3%), nerviosismo (1%) y sequedad de boca (0,8%). En ningún caso fue necesaria la retirada del fármaco (tabla 4). Los efectos secundarios presentados en la población psiquiátrica fueron similares a los descritos en la población general (tabla 4). En la tabla 5 describen los efectos adversos en función del fármaco empleado.

### **Discusión**

Los resultados de nuestro estudio muestran una disminución importante y progresiva de los niveles de ansiedad y depresión a lo largo del programa para dejar de fumar, independientemente de los niveles basales y de presentar patología psiquiátrica previa e incluso en el mes posterior a suspenderla. Las tasas de abstinencia a los 3 meses son buenas tanto para Bupropion como para Vareniclina y los niveles iniciales de ansiedad y depresión no parecen influir en los resultados.

En cuanto a los niveles iniciales de ansiedad y depresión de los fumadores que fueron atendidos en nuestra unidad, estos no fueron tan altos como cabría esperar según la literatura (Bolam et al., 2011; Lagrue et al., 2002; Marqueta et al., 2010; Mykletun et al., 2008; Waal-Manning y de Hamel, 1978), y aunque presentaron niveles más elevados de ansiedad que de depresión, en ninguno de los casos fueron considerados como de alta probabilidad para estos diagnósticos según HADS. Sin embargo, nuestras puntuaciones iniciales son concordantes con las encontradas en estudios como los de Sampablo (2002) o Dawkins (2009) que utilizaron este mismo cuestionario en poblaciones específicas de fumado-

Tabla 5. Incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia en función del fármaco empleado.

Efecto adverso	BUPROPION (n=554)			VARENICLINA (n=498)				
	Incidencia Nº / %	Leve	Moderado	Grave	Incidencia Nº / %	Leve	Moderado	Grave
Náuseas	26 / 4,7	100	0	0	206 / 41,3	57,3	42,7	0
Vómitos	0 / 0	0	0	0	46 / 9,2	100	0	0
Estreñimiento	1 / 0,2	100	0	0	14 / 2,8	78,6	21,4	0
Dolor abdominal	5 / 0,9	100	0	0	13 / 2,6	38,5	61,5	0
Cefaleas	45 / 8,1	75,5	24,5	0	11 / 2,2	100	0	0
Sequedad boca	108 / 19,5	40,7	58,4	0,9	19 / 3,8	100	0	0
Pseudogripe	15 / 2,3	86,6	13,4	0	16 / 3,2	75	25	0
Insomnio	148 / 26,7	54	46	0	51 / 10,2	39,2	49	11,8
Pesadillas	13 / 2,3	84,6	15,4	0	60 / 12	61,7	30	8,3
Nerviosismo	156 / 28,1	30,1	69,3	0,6	225 / 45,2	45,4	53,3	1,3
Alt. del ánimo	9 / 1,6	45,5	55,5	0	25 / 5	56	40	4
E. mentales gravest	0 / 0	0	0	0	0 / 0	0	0	0

Nota. Resultados expresados %. \*Ideas suicidas, ingresos por exacerbación patología mental. #Casos: número de casos con presencia de efecto secundarios sobre número de casos evaluados.

res. En ambos estudios encuentran puntuaciones más elevadas para ansiedad que para depresión, pero en ningún caso en rango patológico, aunque la muestra era muy pequeña en ambos casos.

Los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo se ponen de manifiesto tras monitorizar los niveles de ansiedad y depresión al mes y los tres meses de dejar de fumar con una herramienta muy sencilla como el HADS. En este sentido, encontramos que, independientemente de los niveles de partida, existía una mejoría significativa de la ambas a lo largo de todo el seguimiento, con una caída de 4,7 puntos al final del seguimiento para ansiedad y de 3,2 puntos para depresión, alcanzando valores considerados no patológicos. De nuevo concordantes con los sugeridos por otros autores (Anthenelli et al., 2013; Dawkins et al., 2009; Foulds et al., 2013; Marqueta et al., 2010; McClure et al., 2009; McDermott et al., 2013; West et al., 1997), aunque alguno con métodos de medición diferentes al nuestro (Anthenelli et al., 2013; Marqueta et al., 2010; McClure et al., 2009; McDermott et al., 2013) y o con seguimiento de tan solo 1 mes (West et al., 1997). Cabe destacar el estudio de Marqueta (Marqueta et al., 2010) que incluía a más de 500 pacientes y aunque sólo se midió ansiedad a través del Cuestionario de Ansiedad Estado – Rasgo STAI, se muestra como ésta mejora de forma significativa hasta el tercer mes de seguimiento, aunque con un pico de mayor ansiedad en los días previo y posterior a dejar de fumar. Al igual que ocurre en nuestro trabajo, en la mayoría de estos estudios existe una mejoría ya desde el primer mes, momento en el que nos encontraríamos en pleno síndrome de abstinencia (20 días sin fumar) y que algunos autores han atribuido a un posible efecto ansiogénico de la nicotina (West et al., 1997). Sin embargo, en algunos casos

parece que esta mejoría se estabiliza más allá del primer mes tanto para ansiedad (Marqueta et al., 2010; Dawkins et al., 2009; McDermott et al., 2013) como para Depresión (Dawkins et al., 2009; McClure et al., 2009), aunque en nuestro caso fue persistente y significativa.

En contraposición a nuestro resultados, destaca el trabajo de Sampablo (2002) en el que a 6 meses de seguimiento parece que los fumadores que consiguieron dejar el tabaco presentaron niveles progresivamente más altos de ansiedad frente a los que fracasaron; aunque las puntuaciones para depresión fueron peores en los que continuaban fumando. Sin embargo, la muestra fue bastante pequeña (50 pacientes) y el tratamiento empleado para dejar de fumar exclusivamente Bupropion, sin apoyo conductual. Por otro lado, Garza (2011) en paciente sanos tratados con Vareniclina frente a placebo, tampoco muestra mejoría de las puntuaciones de ansiedad y depresión, con valores iniciales prácticamente normales en ambos grupos y con un pico de empeoramiento a la 3 semana (pleno síndrome de abstinencia). En este sentido, cabe destacar que el programa para el abandono del tabaco que se llevó a cabo combinaba tratamiento farmacológico y conductual, y se mantuvo el apoyo psicológico durante todo el seguimiento, pudiendo ser este un factor determinante en la mejoría.

### Pacientes psiquiátricos

La incidencia de patología psiquiátrica fue del 13,4%. Estos resultados son más bajos que los descritos en otras series (Gutiérrez, Otero, del Amo, y Ayesta, 2013; Marqueta et al., 2010; McDermott et al., 2013; Purvis, Mambourg, BalvanzMagallon, y Pham, 2009; Sobradie et al., 2007; Stapleton et al., 2008) que estiman una prevalencia entre el

18,7 (McDermott et al., 2013) y el 48% (en poblaciones más seleccionadas) (Purvis et al., 2009), entre quienes fuman y en torno a un 45% entre los que piden ayuda para dejar de fumar (Sobradiel et al., 2007).

Estos pacientes mostraron peores puntuaciones en ansiedad y depresión respecto a sanos, aunque la mejoría a lo largo del tiempo fue clara, a pesar de que más de la mitad había sido diagnosticados de síndrome depresivo previamente. Apoyan nuestros resultados los hallazgos de McClure (2009), en el que tras comparar fumadores con y sin depresión, encuentran puntuaciones iniciales de depresión más elevadas pero con mejoría progresiva al primer mes en ambos grupos de pacientes, que se mantuvo estable al tercero. Sin embargo, un reciente trabajo realizado exclusivamente en un grupo de más de 500 fumadores diagnosticados de síndrome depresivo (Anthenelli et al., 2013) refiere que sus pacientes presentaban una puntuación media considerada como normal para ansiedad y depresión, aunque no se incluyeron otros diagnósticos psiquiátricos.

### **Subgrupos de tratamiento**

Aunque como ya hemos aclarado el objeto del estudio no fue comparar Bupropion y Vareniclina, sí fue evaluado de forma independiente lo que sucedía con los niveles de ansiedad y depresión con cada uno de los fármacos empleados. En ambos grupos de tratamientos se encontró una clara mejoría de estos niveles desde el primer mes y de forma progresiva y similar hasta el tercer mes tanto para Bupropion como para Vareniclina, incluso teniendo cuenta que Vareniclina se empleó durante un periodo más corto del recomendado con objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. La disminución de la ansiedad y la depresión en los dos primeros meses podría venir condicionada por el tratamiento medicamentoso aportado. Por ello es importante destacar como tras suspender ambos fármacos las diferencias entre el 2º y 3º mes seguía siendo significativas y continuaban en descenso.

### **Tasa abstinencia**

La tasa de abstinencia fue elevada (58,5%), incluso teniendo en cuenta la población psiquiátrica que dejó de fumar en más de la mitad de los casos (53%), quizás influenciado por las características del programa y el seguimiento estrecho realizado a los pacientes. Destacan especialmente los resultados en la población psiquiátrica, a pesar de lo descrito en la literatura, que refleja tasas de abandonos peores y mayor dificultad para dejar de fumar en el grupo de pacientes psiquiátricos (Killen et al., 2008), aunque estos resultados podrían explicarse por el hecho de que bajo el concepto de patología psiquiátrica se incluyó un amplio abanico de pacientes, desde aquellos con patología establecida en el momento del estudio a aquellos que habían presentando este antecedente alguna vez en su vida. En este sentido, existe un trabajo en el que se midió la tasa de abs-

tinencia a 12 meses con diferentes abordajes terapéuticos, con resultados concordantes con los nuestros al comparar la misma rama de tratamiento (psicológico + farmacológico) a los 3 meses, no encontrando tampoco asociación entre los resultados de abstinencia y la presencia de antecedentes psiquiátricos (Raich et al., 2015). Aunque la mayoría de los estudios que han evaluado las tasas de abstinencia con diferentes fármacos excluyen en su metodología a la población psiquiátrica, existen trabajos como el de McClure (McClure et al., 2009) en los que no encuentran diferencias en cuanto a abstinencia entre depresivos y no depresivos tratados con Vareniclina, alcanzando tasas similares a las nuestras (48%); incluso superiores para Stapleton (Stapleton et al., 2008). Sin embargo, existen datos en contra que sugieren tasas de hasta un 30% peor en los pacientes psiquiátricos, como en el trabajo realizado por Purvis (2009), pero con una muestra muy pequeña y seleccionada de pacientes. Recientemente Cinciripini (2013) describe tasas de abstinencia a los 3 meses del 38 y 37% para Bupropion y Vareniclina respectivamente, aunque en población sin antecedentes psiquiátricos, siendo estos resultados similares a los de Anthenelli (2013) empleando Vareniclina en depresivos (36%), y aunque se trata de tasas considerablemente más bajas a las nuestras, no asociaban tratamiento cognitivo-conductual. Es de destacar que no encontramos diferencias iniciales en cuanto ansiedad y depresión entre los que dejaban de fumar y los que no.

### **Efectos secundarios**

El análisis de los eventos adversos se realizó incluso tras un mes de haber suspendido el tratamiento, incluyendo posibles efectos a largo plazo. Vareniclina presentó una incidencia considerable de eventos adversos, ya que casi la mitad de los pacientes presentó nerviosismo (45,2%) y un porcentaje considerable de pacientes presentaron náuseas (41,3%). En cuanto a náuseas, cabe destacar que estos resultados son más elevados que los de los ensayos clínicos realizados para la comercialización del fármaco (Gonzalez et al., 2006; Jorenby et al., 2006) que se encontraban en torno al 29% o en algún trabajo más reciente (Cinciripini et al., 2013), aunque más concordantes con los de otras series posteriores que incluían pacientes psiquiátricos (McClure et al., 2009; McClure et al., 2010; Stapleton et al., 2008; Kasliwal et al., 2009) en los que se registró una incidencia que oscila entre el 38% y el 63% en alguno de los casos. Aún así, el fármaco fue bien tolerado y no hubo necesidad de suspender el tratamiento en ningún caso, aunque es cierto que la recomendación de tratamiento fue más corta que la habitual. Bupropion presentó una menor incidencia de eventos adversos, destacando el nerviosismo y el insomnio como los más relevantes (28,1 y 26,7% respectivamente), en porcentaje similar a lo descrito en la literatura (Cinciripini et al., 2013; Gonzalez et al., 2006; Jorenby et al., 2006). Aunque la potencia de nuestro estudio no sea la adecuada para la detección de eventos adversos raros, cabe destacar que no se registraron efectos neuropsi-

psiquiátricos graves con ninguno de los medicamentos empleados. Esta misma circunstancia se apoya por los resultados más recientemente publicados en la literatura (Meszaros et al., 2013; Thomas et al., 2013) y otros trabajos clásicos (Tonsstad et al., 2010) y que incluyen en algunos casos población psiquiátrica al igual que nosotros (Stapleton et al., 2008). A pesar de nuestros hallazgos, existen resultados controvertidos en la literatura, con trabajos que encuentran un riesgo elevado de aparición de efectos neuropsiquiátricos graves sobre todo ingresos hospitalarios e ideación/intento de suicidio, en algunos casos con mayor propensión si se trataba de pacientes con antecedentes psiquiátricos previos (Ahmed et al., 2013; Moore, Furberg, Glenmullen, Maltsberger, y Singh, 2011; Kasliwal et al., 2009).

### **Limitaciones potenciales**

A pesar de todo lo dicho, nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. Una de las más importantes son las pérdidas en el seguimiento. Esta circunstancia podrían conllevar un sesgo en la evaluación de resultados teniendo en cuenta que quedaría la duda de cómo eran los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes que abandonaron el programa. Esto podría, en principio, justificarse ya que se realizó una comparativa de las características generales de la población de partida y de la que finalmente se incluyó en el estudio, encontrando que eran muy similares, incluyendo las puntuaciones basales para ansiedad y depresión, por lo que al menos los niveles de ansiedad y depresión de partida no fueron los condicionantes de las pérdidas en el seguimiento. Aún así hubiera sido de interés el haber podido evaluar los niveles de ansiedad y depresión en el momento de la pérdida del seguimiento y determinar si fueron determinantes en las recaídas.

Otra limitación a tener en cuenta es el seguimiento realizado a corto plazo (3 meses) ya que se ha visto que pueden aparecer episodios depresivos a más largo plazo tras dejar de fumar, sin embargo, el objeto de nuestro trabajo es determinar la relación de este tipo de sintomatología con el empleo de tratamiento específico para dejar de fumar. En este sentido, el seguimiento a 3 meses (incluso un mes después de haber suspendido el tratamiento farmacológico) garantiza la monitorización de la sintomatología ansiosodepresiva que pudiera estar en relación con la toma de la medicación propiamente dicha.

### **Conclusiones**

Los fumadores de nuestro programa presentaron niveles basales de ansiedad moderadamente altos. Los pacientes psiquiátricos, que supusieron un 13,4% de la muestra, presentaron niveles basales de ansiedad aún más elevados. Sin embargo, dichos niveles mejoraron significativamente a lo largo de los tres meses de duración del programa para el abandono del tabaco. Esta mejoría fue más acusada durante

el primer mes, momento en el que el síndrome de abstinencia adquiere más relevancia. El comportamiento fue similar en el grupo de pacientes psiquiátricos, aunque partían de una situación basal de mayor deterioro. Por otro lado, se obtuvo un porcentaje de éxito del programa elevado a los 3 meses (58,5%), con resultados similares independientemente de la presencia de patología psiquiátrica. La mejoría en los niveles de ansiedad y depresión se produjo con las distintas medicaciones utilizadas, que fueron bastante seguras, pues aunque los efectos adversos eran relativamente frecuentes, en general fueron leves y no supusieron la interrupción del tratamiento. En este sentido, debemos ofrecer tratamiento multicomponente para dejar de fumar a todos los pacientes que quieran hacerlo, incluso aquellos con enfermedades psiquiátricas, incorporando la monitorización de posibles efectos neuropsiquiátricos y niveles de ansiedad y depresión con herramientas sencillas de forma integrada en la rutina de la consulta de deshabituación tabáquica.

### **Reconocimientos**

Proyecto de investigación financiado por Fundación Neumour 7/2008.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Referencias Bibliográficas**

- Ahmed, A. I., Ali, A. N., Kramers, C., Harmark, L. V., Burger, D. M. y Verhoeven, W. M. (2013). Neuropsychiatric adverse events of varenicline: A systematic review of published reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33, 55-62. doi:10.1097/JCP.0b013e31827c0117.
- Anthenelli, R. M., Morris, C., Ramey, T. S., Dubrava, S. J., Tsilkos, K., Russ, C. y Yunis, C. (2013). Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 159, 390-400. doi:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
- Bolam, B., West, R. & Gunnell, D. (2011). Does smoking cessation cause depression and anxiety? findings from the ATTEMPT cohort. *Nicotine & Tobacco Research*, 13, 209-214. doi:10.1093/ntr/ntq244.
- Cinciripini, P. M., Robinson, J. D., Karam-Hage, M., Minnix, J. A., Lam, C., Versace, F., Brown, V. L., Engelmann, J. M. y Wetter, D. W. (2013). Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *The Journal of*

- the American Medical Association Psychiatry*, 70, 522-533. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
- Dawkins, L., Powell, J. H., Pickering, A., Powell, J. y West, R. (2009). Patterns of change in withdrawal symptoms, desire to smoke, reward motivation and response inhibition across 3 months of smoking abstinence. *Addiction*, 104, 850-858. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02522.x.
- FDA requires new boxed warnings for the smoking cessation drugs chantix and zyban 2009. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/Drug-SafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm169988.htm>.
- Foulds, J., Russ, C., Yu, C. R., Zou, K. H., Galaznik, A., Franzon, M.,... Hughes, JR. (2013). Effect of varenicline on individual nicotine withdrawal symptoms: A combined analysis of eight randomized, placebo-controlled trials. *Nicotine & Tobacco Research*, 15, 1849-1857. doi:10.1093/ntr/ntt066.
- Garza, D., Murphy, M., Tseng, L. J., Riordan, H. J. y Chatterjee, A. (2011). A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biological Psychiatry*, 69, 1075-1082. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.005.
- Gonzales, D., Rennard, S. I., Nides, M., Oncken, C., Azoulay, S., Billing, C.B.,... Reeves, K. R. (2006). Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 296, 47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47.
- Gunnell, D., Irvine, D., Wise, L., Davies, C. y Martin, R. M. (2009). Varenicline and suicidal behaviour: A cohort study based on data from the general practice research database. *British Medical Journal*, 339, b3805. doi:10.1136/bmj.b3805.
- Gutiérrez, L., Otero, L., del Amo, M. y Ayesta F. J. (2013). Evaluación de una intervención para dejar de fumar en personas con enfermedad mental. *Revista Española de Salud Pública*, 87, 651-657. doi: 10.4321/S1135-57272013000600007.
- Jorenby, D. E., Hays, J. T., Rigotti, N. A., Azoulay, S., Watsky, E. J., Williams, K. E.,... Reeves, K. R. (2006). Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 296, 56-63. doi:10.1001/jama.296.1.56.
- Kasliwal, R., Wilton, L. V. y Shakir, S. A. (2009). Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in England: Interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Safety*, 32, 499-507. doi:10.2165/00002018-200932060-00006.
- Killen, J. D., Fortmann, S. P., Schatzberg, A. F., Arredondo, C., Murphy, G., Hayward, C.,... Pandurangi, M. (2008). Extended cognitive behaviour therapy for cigarette smoking cessation. *Addiction*, 103, 1381-1390. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02273.x.
- Lagrué, G., Dupont, P. y Fakhfakh, R. (2002). Anxiety and depressive disorders in tobacco dependence. *LEncéphale*, 28, 374-377.
- Lawrence, D., Hafekost, J., Hull, P., Mitrou, F. y Zubrick, S. R. (2013). Smoking, mental illness and socioeconomic disadvantage: Analysis of the Australian national survey of mental health and wellbeing. *BMC Public Health*, 13, 462. doi:10.1186/1471-2458-13-462.
- Marqueta, A., Jimenez-Muro, A., Beamonte, A., Gargallo, P. y Nerin, I. (2010). Evolution of anxiety during the smoking cessation process at a smoking cessation clinic. *Adicciones*, 22, 317-324. doi:10.20882/adicciones.173.
- McClure, J. B., Swan, G. E., Jack, L., Catz, S. L., Zbikowski, S. M., McAfee, T. A.,... Javitz, H. S. (2009). Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *Journal of General Internal Medicine*, 24, 563-569. doi:10.1007/s11606-009-0926-8.
- McClure, J. B., Swan, G. E., Catz, S. L., Jack, L., Javitz, H., McAfee, T.,... Zbikowski, S. M. (2010). Smoking outcome by psychiatric history after behavioral and varenicline treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38, 394-402. doi:10.1016/j.jsat.2010.03.007.
- McDermott, M. S., Marteau, T. M., Hollands, G. J., Hankins, M. y Aveyard, P. (2013). Change in anxiety following successful and unsuccessful attempts at smoking cessation: Cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 202, 62-67. doi:10.1192/bjp.bp.112.114389.
- Meszaros, Z. S., Abdul-Malak, Y., Dimmock, J. A., Wang, D., Ajagbe, T. O. y Batki, S. L. (2013). Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33, 243-247. doi:10.1097/JCP.0b013e3182870551.
- Moore, T. J., Furberg, C. D., Glenmullen, J., Maltsberger, J. T. y Singh, S. (2011). Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*, 6, e27016. doi:10.1371/journal.pone.0027016.
- Mykletun, A., Overland, S., Aaro, L. E., Liabo, H. M. y Stewart, R. (2008). Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The HUNT study. *European Psychiatry*, 23, 77-84.
- Purvis, T. L., Mambourg, S. E., Balvanz, T. M., Magallon, H. E. y Pham, R. H. (2009). Safety and effectiveness of varenicline in a veteran population with a high prevalence of mental illness. *The Annals of Pharmacotherapy*, 43, 862-867. doi:10.1345/aph.1L661.
- Raich, A., Martínez-Sánchez, J. M., Marquilles, E., Rubio, L., Fu, M., y Fernández, E. (2015). Abstinencia a los 12 meses

- de un programa multicomponente para dejar de fumar. *Adicciones*, 27, 37-46. doi:10.20882/adicciones.192.
- Sampablo, I., Carreras, J. M., Lores, L., Quesada, M., Coll, F. y Sanchez Agudo, L. (2002) Smoking cessation and bupropion: Anxiety and depression as predictors of therapeutic efficacy. *Archivos de Bronconeumología*, 38, 351-355.
- Sobradie, N. y García-Vicent, V. (2007). Consumo de tabaco y patología psiquiátrica. *Trastornos Adictivos*, 9, 31-38.
- Stapleton, J. A., Watson, L., Spirling, L. I., Smith, R., Milbrandt, A., Ratcliffe, M.,... Sutherland, G. (2008). Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: A pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction*, 103, 146-154. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02083.x.
- Thomas, K. H., Martin, R. M., Davies, N. M., Metcalfe, C., Windmeijer, F. y Gunnell, D. (2013). Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the clinical practice research datalink: Prospective cohort study. *British Medical Journal*, 347, f5704. doi:10.1136/bmj.f5704.
- Tonstad, S., Davies, S., Flammer, M., Russ, C. y Hughes, J. (2010). Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Safety*, 33, 289-301. doi:10.2165/11319180-000000000-00000.
- Waal-Manning, H. J. y de Hamel, F. A. (1978). Smoking habit and psychometric scores: A community study. *The New Zealand Medical Journal*, 88, 188-191.
- West, R. y Hajek, P. (1997). What happens to anxiety levels on giving up smoking? *The American Journal of Psychiatry*, 154, 1589-1592.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.