

Deshabitación tabáquica en la EPOC

J.I. de Granda-Orive y J.M. Martínez-Albiach

Servicio de Neumología. Hospital Militar Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Introducción

Como ya se comentó en un trabajo previo¹, se ha identificado a las enfermedades respiratorias como una línea prioritaria de investigación en el campo de la salud. Camí et al^{2,3} analizaron recientemente de forma exhaustiva la producción científica española y observaron el gran auge experimentado por el sistema respiratorio, no sólo en cuanto a volumen de producción sino también por lo que respecta a repercusión de los trabajos publicados^{4,5}. Una consecuencia de lo anterior ha sido el incremento experimentado en importancia y visibilidad de las revistas dedicadas monográficamente al sistema respiratorio⁶.

La importancia actual de las enfermedades respiratorias queda fuera de toda duda. Datos sobre la frecuencia, la morbimortalidad y la repercusión socioeconómica de estas enfermedades dan idea de su trascendencia. En España, el 9% de los mayores de 45 años presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), porcentaje que ascendía al 20% en los mayores de 65 años⁷. Si se analizan los datos de morbilidad debidos a las enfermedades respiratorias, se observa una elevada tasa de altas y de estancias hospitalarias en el año 2001⁸. La mortalidad por enfermedades respiratorias para ambos sexos ha ido aumentando de una forma constante en los últimos años, y ha pasado de presentar una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes de 80,7 en el año 1991 a una de 102,2 en el año 2002. Asimismo, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes para las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores pasó, en ambos sexos en conjunto, de 39,1 en el año 1991 a 41,5 en 2002⁹. Los fallecidos en España a causa de las enfermedades respiratorias según los capítulos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10, por sexo y edad en el año 2001) suponen la tercera causa de muerte⁸.

Aunque hay una cierta controversia en lo adecuado o no del acrónimo EPOC (teniendo en cuenta que en su forma inglesa dicho acrónimo no se encuentra en el MeSh Browser del Index Medicus¹⁰)¹¹⁻¹³, en lo que se está de acuerdo es en el paulatino incremento de los cos-

tes sanitarios, tanto directos como indirectos, que genera la atención a los pacientes con EPOC^{14,15}. Coste que se relaciona en gran medida con el ingreso hospitalario^{16,17} seguido del coste farmacológico, aunque en ello influya el impacto de la variabilidad en la práctica clínica¹⁸. Además, un aspecto importante del coste es analizar si los recursos se están empleando de la forma más eficiente posible. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que las pautas de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EPOC en muchas ocasiones están lejos de las recomendaciones de las guías clínicas, hecho que contribuye a aumentar todavía más la carga económica de la enfermedad^{19,20}. La relación etiológica de la EPOC con el tabaquismo está fuera de toda duda y se dispone de evidencias epidemiológicas, morfológicas y genéticas. El tabaquismo es la causa de más del 80% de los casos de EPOC, y esto es así ya que el tabaquismo continúa siendo un grave problema de salud pública.

Normativas y recomendaciones de consenso del tratamiento de la EPOC y del tabaquismo

Si se revisan las últimas guías o normativas terapéuticas de manejo de la EPOC, tanto nacionales como internacionales, se puede observar que el espacio dedicado al tratamiento del tabaquismo es escaso aunque, también hay que decirlo, en las últimas se le presta una mayor atención.

En la normativa GOLD²¹ y, dentro del epígrafe “*Componente 2: reducción de los factores de riesgo*”, se reclama la importancia de evitar la exposición al humo del tabaco en el ambiente como factor preventivo del desarrollo y la progresión de la enfermedad. Insisten en que dejar de fumar es, en la mayoría de las personas, la razón más eficaz y coste-efectiva para evitar el desarrollo y la progresión de la EPOC (evidencia A). Señalan que el consejo médico es eficaz y debe ofrecerse en las consultas a todo fumador (evidencia A), y que la terapia conductual, en la que se incluye el soporte social, combinada con los tratamientos farmacológicos disponibles, debe utilizarse, en ausencia de contraindicaciones, en todo fumador dispuesto a dejar el consumo (evidencia A). La normativa repasa de una forma general los aspectos incluidos en los programas de prevención, así como las intervenciones terapéuticas que de una manera científica han demostrado ser efectivas y útiles en el tratamiento del tabaquismo. Se indica la necesidad de

Correspondencia: Dr. J.I. de Granda-Orive.
Cavanilles 43, 7.º E. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: igo01m@saludalia.com

Recibido: 28-7-2005; aceptado para su publicación: 28-7-2005.

utilizarlas tanto en los fumadores con mayores posibilidades de desarrollar EPOC como en los que ya presentan la enfermedad.

En la reciente normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la EPOC²², se reconoce que la supresión del consumo de tabaco constituye la intervención preventiva y terapéutica más importante en el paciente ya diagnosticado, y que además es la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad, sin aportar nada específico en cuanto al tratamiento del tabaquismo en la EPOC.

Quizá debido a una mayor sensibilización sobre esta cuestión, en la guía²³ editada en el año 2004 de la NICE se hace un profundo repaso de lo publicado hasta el presente, y que de una manera específica trata sobre el tratamiento del tabaquismo en la EPOC, y rechaza los trabajos que no son específicos sobre el tema o extraen conclusiones con muestras escasas. Se reconoce que ayudar a los pacientes con EPOC a dejar de fumar es la intervención preventiva más importante, ya que enlentece el declive de la función pulmonar, lo que claramente les beneficia y evita su progresión para aumentar así la supervivencia. Se concluye que el hecho de dejar de fumar aporta en la EPOC un claro beneficio, ya que el declive del FEV₁ es menor que en los que no abandonan su consumo, así como es evidente que se produce una disminución de los síntomas de la enfermedad. Sobre las terapias disponibles en el tratamiento del tabaquismo en la EPOC, se insiste en la utilidad del bupropión comparado con placebo, y en cuanto a la terapia sustitutiva de nicotina no se ha observado que un determinado dispositivo de liberación sea mejor que otro. Por lo tanto, en el tratamiento del tabaquismo en la EPOC, salvo contraindicación, se recomienda tanto el bupropión como la terapia sustitutiva, combinados con un adecuado programa conductual. Asimismo, si ya se realizó un intento previo con dichas terapias y no fue exitoso, no se debería probar de nuevo antes de 6 meses, a no ser que algo externo hubiera interferido, en cuyo caso se debería intentar rápidamente otra vez.

La nueva guía sobre manejo de la EPOC denominada "Standards for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease", desarrollada conjuntamente por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), pretende poner al día las normativas de 1995²⁴. Aunque se reconoce la existencia de la guía GOLD, se intenta añadirle algunas precisiones sobre oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar, ventilación no invasiva, cirugía, viajes en avión, sueño y algunos datos sobre pacientes terminales, aplicables en países desarrollados. También aquí se resalta la importancia de cesar el hábito tabáquico. La guía realiza una exhaustiva revisión del tratamiento del tabaquismo en general, basada en una amplia bibliografía, y específicamente en la EPOC comenta que el fumador aumenta la rapidez de declive de la función pulmonar, aunque reconoce que existe cierta variabilidad individual debida a la interacción de factores ambientales y genéticos. Aunque no más de un 20% de los fumadores desarrollará EPOC, este dato infravalora el efecto del tabaco, ya que la mayoría de los fuma-

dores perderá función pulmonar, y éste es un valor predictivo de aumento de la mortalidad. Dejar de fumar retrasa la progresión descendente de la función pulmonar y reduce los síntomas en cualquier momento en el que se produzca el diagnóstico. También se insiste, en cuanto al tabaquismo pasivo, que los niños nacidos de madres fumadoras tienen un menor peso al nacer y un riesgo añadido de desarrollar EPOC de adultos; asimismo, la exposición pasiva al humo del tabaco compromete el crecimiento del pulmón, de esta forma empeora la función pulmonar en la madurez.

La guía de la ATS/ERS²⁴ repasa de una forma general lo que hasta ahora ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del tabaquismo y aporta algunos datos específicos sobre el fumador en la EPOC. En este sentido, insiste en que la intervención en el paciente con EPOC debe ser intensa, que en los pacientes no preparados para realizar un serio intento de abandono se debe destacar, sin confrontación, el riesgo que supone continuar fumando y se les podría ofrecer reducir este daño.

En las mejores guías generales de tratamiento del tabaquismo disponibles hasta la fecha tampoco hay datos específicos para ayudar al paciente con EPOC a dejar de fumar, aunque parece que tímidamente se van incluyendo en los últimos años. En la más completa normativa publicada hasta la fecha, Fiore et al²⁵ no especifican sobre la intervención a desarrollar en pacientes con EPOC; incluso en 2 artículos posteriores de este mismo grupo de trabajo tampoco se detalla nada sobre el tratamiento del tabaquismo en la EPOC^{26,27}. En el trabajo de Woolacott et al²⁸, en donde se analizaban de una forma exhaustiva la eficacia clínica y los efectos adversos de los tratamientos disponibles para ayudar a dejar de fumar así como su coste-eficacia, se concluye que la utilización de la terapia sustitutiva con nicotina en pacientes con EPOC es, al menos, igual de efectiva en este subgrupo que en la población general de fumadores. Al analizar los datos sobre tratamiento del tabaquismo con bupropión, se añade de una forma explícita que hay evidencia de que éste es al menos tan eficaz en el paciente con EPOC como en el fumador sin patología caracterizada, si bien es cierto que dicha aseveración se basa en los datos de un solo trabajo previo.

En la normativa SEPAR sobre el tratamiento del tabaquismo²⁹, y en la de consenso con otras sociedades científicas españolas³⁰, se recomienda explícitamente que no existe inconveniente en utilizar bupropión y terapia sustitutiva con nicotina en pacientes con EPOC. Asimismo, se insiste en que, si se utiliza terapia sustitutiva, ésta deberá usarse a dosis altas, pues aumenta la tasa de éxito y se indica que quizá pudiera ser más eficaz la utilización de bupropión en estos pacientes.

Revisiones recientes sobre esta cuestión

En los últimos años, se han publicado numerosas revisiones sobre esta cuestión que intentan aclarar el futuro del tratamiento del tabaquismo en la EPOC. Las revisiones que datan de hace 2-4 años reclaman la importancia de dejar de fumar en los pacientes diagnosticados de EPOC, ya que, conjuntamente con la oxigenoterapia,

son las únicas intervenciones que reducen la mortalidad, y disminuyen el declive de la función pulmonar³¹⁻³⁷. Estas revisiones se limitaban a repasar lo ya conocido, e insistían en la importancia que en el futuro tendría el bupropión y los tratamientos con sustitutivos de la nicotina a altas dosis³¹, además añadían que los tratamientos disponibles obtienen los mismos resultados en pacientes con EPOC que en la población general^{32,33}, y que el cese del hábito tabáquico en estos pacientes debería realizarse de forma abrupta³⁴. En una revisión publicada en el año 2003, Donnelly et al³⁸ añaden la posibilidad de utilizar la vacuna antinicotina en estos pacientes. Resulta interesante el trabajo de Sin et al³⁹, en el que los autores realizan una revisión sistemática del impacto de los tratamientos disponibles para la EPOC, y los comparan entre ellos, con placebo y con el tratamiento habitual. Para eso, realizaron una búsqueda en Medline y en la base de datos Cochrane de todos los trabajos, con un diseño controlado y aleatorizado, y con un seguimiento de al menos 3 meses desde 1980 a 2002. Entre otros resultados, los autores encuentran que el cese del hábito tabáquico es la única terapia que reduce el declive del FEV₁, pero que aun habiendo dejado de fumar persisten los síntomas respiratorios, por lo que estos pacientes precisarán de otros tratamientos. Añaden que dejar de fumar es la única medida que disminuye la mortalidad global en un 27%, pero reconocen la dificultad para lograrlo y sobre todo para mantener la abstinencia.

En un trabajo en el que realizan una profunda revisión de los beneficios y riesgos de los tratamientos farmacológicos para ayudar a dejar de fumar en la EPOC, Wagena et al⁴⁰ encuentran que los chicles de nicotina son una terapia útil en fumadores con EPOC, y sostienen la posibilidad de que además una terapia combinada con sustitutivos de nicotina más terapia conductual mejoraría los resultados de la abstinencia. Estos resultados serían mejores si la intervención la lleva a cabo un médico, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas si la conformación del tratamiento utiliza varios formatos terapéuticos a la vez —terapia individual combinada con terapia de grupo— y si la terapia conductual está enfocada más a la prevención de las recaídas y al manejo del estrés. Otro aspecto interesante es que, probablemente, los resultados sean mejores en cuanto a tasa de abstinencia utilizando chicles de 4 mg en lugar de 2 mg. Sólo existen 2 trabajos en los que se valore el nebulizador nasal de nicotina en pacientes con EPOC, por lo que no es posible saber por el momento si es más eficaz que la no intervención, que el placebo o que otras terapias⁴⁰, por lo que es necesario realizar más estudios. El bupropión, como tratamiento para dejar de fumar en la EPOC, es eficaz en los pacientes con un grado leve o moderado de la enfermedad. Sin embargo, cuando se evalúa su eficacia después de 12 meses comparándolo con el placebo, ésta no se mantiene⁴⁰. Es más, las tasas de abstinencia continua en el seguimiento descienden más con bupropión que con el placebo. En este punto, los autores resaltan el trabajo de Tashkin et al⁴¹, que después se comentará más ampliamente, y en el que se concluye que son bajas las tasas de éxito empleando bupropión en pacientes con EPOC.

Un aspecto interesante comentado en la revisión de Wagena et al⁴⁰ es la posibilidad de que ciertos síntomas sean exacerbados por el tratamiento para ayudar a dejar de fumar. Si esto fuera así, se haría necesario claramente distinguir los tratamientos de deshabituación, diferenciándolos por patologías. Según la hipótesis de García Río et al⁴², el bupropión podría deprimir —los agonistas dopaminérgicos deprimen la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia por una inhibición mediada por dopamina en los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo— la quimiosensibilidad periférica a la hipoxia o a la hipercapnia o a ambas, por lo que quizá esto podría ser un efecto secundario añadido en pacientes con esta alteración y con EPOC. Pero según Tashkin et al⁴³ este efecto no sería crucial en pacientes con una EPOC leve o moderada, aunque sí podría resultar importante en los que presentan una forma grave de la enfermedad.

Wagena et al⁴⁰ concluyen que si en la población general que quiere dejar de fumar las recaídas se sitúan en el 70-80% en el primer año, en la población con EPOC son sustancialmente mayores. Por eso insisten en que habría que individualizar más el tratamiento de las terapias de cese del hábito tabáquico, y considerar la presencia de depresión o síntomas depresivos, el nivel de dependencia y el tipo e intensidad de la afectación respiratoria. Sería imprescindible para conseguir mejores tasas de éxito saber cuáles serían las características de esos pacientes que tienen una alta motivación para abandonar el consumo.

Algunas particularidades, que tienen que ver con la propia fisiopatología de la enfermedad, diferencian al fumador con EPOC del fumador sin patología conocida. El patrón respiratorio difiere en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo; éstos inhalan con mayor profundidad y rapidez, lo que podría favorecer la deposición de partículas externas⁴⁰. Por otra parte, la espiración se alarga al aumentar la gravedad de la obstrucción, por lo que el vaciado pulmonar es incompleto durante la respiración a un volumen corriente, lo que altera el punto de equilibrio natural, produciéndose hiperinsuflación pulmonar. Todo lo anterior favorece la deposición de partículas del humo del tabaco en la vía superior y acelera la progresión de la limitación al flujo aéreo (LFA)^{40,44}. Por otro lado, hay evidencias de que los pacientes fumadores con EPOC presentan una mayor dependencia por la nicotina. En un trabajo incluido en el estudio IBERPOC, Jiménez Ruiz et al⁴⁵ detectan que el 30% de los fumadores con EPOC tiene una puntuación en el test de Fagerström igual o superior a 7 si lo comparamos con el 10% de los fumadores sin obstrucción al flujo aéreo. Los mismos autores⁴⁶ resumen previamente las características como fumadores de los pacientes con EPOC, e indican que variables como edad, sexo, nivel educacional y número de cigarrillos consumidos cada día se asocian al desarrollo de la enfermedad obstructiva —más frecuente en varones con bajo nivel educativo, mayores de 46 años y fumadores de 30 paquetes/año—. Se detectó que los fumadores con un mayor grado de dependencia —medido con el test de Fagerström— y los que tenían los valores más altos de monóxido de carbono en

el aire exhalado manifestaban una mayor frecuencia de EPOC. Asimismo, se observó que casi el 50% de los pacientes con EPOC estaba en fase de precontemplación, y que el 35% de ellos nunca había realizado un intento serio para dejar de fumar.

Otras características de los fumadores con EPOC tienen que ver con el hecho de que la posibilidad de tener éxito a la hora de dejar el consumo disminuye por la presencia de una depresión mayor o, simplemente, por la presencia de sintomatología depresiva. En efecto, los pacientes con EPOC se caracterizan por presentar una mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos^{47,48}, entre los que se incluyen las depresiones, ya que la adicción a la nicotina se acompaña de estas comorbilidades, lo que dificulta la abstinencia tabáquica⁴⁹⁻⁵¹. Por el contrario, los pacientes con EPOC que presentan sintomatología respiratoria crónica —tos, expectoración o disnea, principalmente— tienen aumentada la motivación para dejar de fumar, sobre todo si perciben los síntomas como debidos al consumo de tabaco, y tienen hasta 8 veces más posibilidades de abandonar el consumo si piensan que su salud mejorará⁵².

Marlow et al⁵³ señalan otro aspecto específico de la EPOC en el tratamiento del tabaquismo. Destacan la importancia de una actitud favorable a la abstinencia por parte de los médicos y de disponer de la oportunidad de motivar a los pacientes para que dejen de fumar, y resaltan el papel de los neumólogos^{54,55}, ya que ayudar a dejar de fumar forma parte de su trabajo, tienen el conocimiento necesario para ello y suelen ser unos candidatos atractivos para administrar terapia de deshabituación tabáquica⁵⁶.

Tratamiento del tabaquismo en la EPOC: trabajos de investigación

Anthonisen et al⁵⁷ pretendieron determinar si añadir un programa de cese del hábito tabáquico al tratamiento broncodilatador convencional de la EPOC mejoraba los valores del FEV₁. Para ello utilizaron un diseño aleatorizado en el que los pacientes eran incluidos en 3 grupos: a) intervención antitabaco más broncodilatador; b) intervención antitabaco más placebo, y c) sin intervención. El estudio incluyó a más de 5.500 participantes de ambos sexos con edades de 35-60 años y con diagnóstico espirométrico de EPOC en estadios iniciales. La intervención para ayudar a dejar de fumar fue intensa, y en el programa se incluía tratamiento conductual de modificación de conductas y el empleo de chicles de nicotina con un seguimiento de 5 años. Entre otras conclusiones, los autores destacan que con un programa agresivo de intervención para ayudar a dejar de fumar, en pacientes de mediana edad y con EPOC en estadios iniciales, se reduce significativamente el descenso del FEV₁, pero el mantenimiento de la abstinencia es escaso, ya que a los 5 años únicamente persiste sin fumar un 22%. Para completar el estudio anterior, Murray et al⁵⁸ analizaron las consecuencias cardiovasculares y los efectos asociados con el uso de chicles de nicotina de 2 mg, y concluyeron que su utilización es segura para evitar el desarrollo de EPOC, al no encontrar efectos ad-

versos serios, y recomendaron que se expliquen las normas de uso del chicle y se monitoricen sus consecuencias para minimizar sus efectos secundarios y mejorar su eficacia. Monnikhof et al⁵⁹ evaluaron la eficacia de un programa de cese del hábito tabáquico en pacientes con EPOC tras un contacto mínimo, utilizando un manual de autoayuda así como el uso de terapia farmacológica, con sustitutivos de nicotina y bupropión, y con un diseño pre-post-test. Encontraron que la eficacia de la intervención no es diferente y es comparable a la observada en pacientes fumadores “sanos”, por lo que apuntan que en los pacientes con EPOC ésta debe ser más intensa.

Gorecka et al⁶⁰ trataron de analizar de forma prospectiva, en fumadores de edad media, si la identificación de la LFA mediante espirometría combinada con el consejo médico influía en las tasas de abstinencia al año y permitiría estimar el éxito del cese del hábito. Los autores encontraron que del total de fumadores, 52 (9,3%) se mantenían abstinentes al año y otros 45 (8,1%) estuvieron sin fumar durante cierto tiempo, 30 de ellos (10,1% y 26 durante algún tiempo) pertenecían al grupo con LFA y 22 (8,4%, 19 durante algún tiempo) al grupo con espirometría normal. Estas diferencias no fueron significativas, pero en cambio lo fueron algunos datos entre un grupo y el otro. Se observó que los que tenían LFA presentaban un consumo mayor de cigarrillos al día, llevaban fumando durante más tiempo y tenían diferencias en la función pulmonar. Presentaban más propensión para dejar de fumar los que tenían más edad, los que habían comenzado a fumar más tarde, los que tenían menos exposición acumulada al tabaco y los que tenían una función pulmonar peor. Estos autores también encontraron diferencias entre sexos en cuanto a la función pulmonar y al consumo de cigarrillos. Fueron predictores de éxito para cesar en el hábito una mayor edad, una menor exposición al tabaco en el tiempo —menos paquetes año, menos cigarrillos fumados por día y haber comenzado a fumar más tarde— y un mayor descenso del FEV₁, el “éxito a los 3 meses” se mostró como predictor de abstinencia a los 6 meses en algún trabajo nacional sobre cesación tabáquica⁶¹. Otro dato hallado fue que las mayores tasas de éxito se produjeron en los pacientes con EPOC moderada. Por todo lo anterior, concluyen que el diagnóstico de una LFA y probablemente la presencia de síntomas respiratorios sean motivos para que pacientes con EPOC moderada-grave realicen un serio intento de dejar de fumar. Incidiendo en este tema, en un estudio descriptivo transversal, y cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de EPOC en fumadores y no fumadores mayores de 40 años, Jaén Díaz et al⁵⁵, describiendo sus factores asociados, encuentran que ser varón, tener una edad mayor de 50 años y el índice tabáquico se asocian con el desarrollo de EPOC.

Otro aspecto relacionado con lo anterior es conocer si los pacientes diagnosticados de alguna enfermedad, en este caso EPOC, por el simple hecho de tenerla reciben más apoyo y servicios para ayudarles a dejar de fumar y, si en ese caso, las tasas de abstinencia son mayores. Sherman et al⁶², en un estudio con una muestra amplia de fumadores, encuentran que los que están diagnosticados de EPOC reconocen que han recibido

consejo médico para dejar de fumar en muchas ocasiones, y que incluso se les ha prescrito tratamiento farmacológico para dejar el consumo o se les ha enviado a clínicas de deshabituación especializadas. De todas maneras, las tasas de abstinencia son similares en esos pacientes fumadores con EPOC que sin ella. Los autores apuntan que probablemente lo anterior se deba a que el acercamiento tenga lugar con los que no desean dejar el consumo e insisten en que son necesarios trabajos que incluyan este tipo de pacientes.

Gorecka et al⁶³, en un artículo que completaba al anterior⁶⁰, y en el que los 163 fumadores con LFA restantes del trabajo previo —es decir, restados los 30 que dejaron de fumar con el consejo médico dado— eran invitados a acudir a una clínica de deshabituación tabáquica, los 70 que acudieron fueron aleatorizados a tratamiento con parches de nicotina o con bupropión, y se les efectuó una visita a la segunda semana, al final del tratamiento farmacológico y a los 6 meses, así como una llamada telefónica al año. El 18,5% (13/70, 8 del tratamiento con parches y 5 con bupropión) dejaron de fumar al año, lo que sumado al grupo de los que sólo recibieron consejo médico añade un 4,5% a la abstinencia total. Claramente, el resultado es pobre y probablemente se deba en parte a que el seguimiento no es en absoluto intenso, sin contar con el escaso número de la muestra final, lo que nos confirma, aún más si cabe, en la necesidad de que en los fumadores con EPOC la intervención debe ser intensa.

Otro aspecto interesante es dónde se debería colocar, en los pacientes con EPOC, el punto de corte al medir el monóxido de carbono (CO) en aire exhalado, para considerarlos fumadores o no fumadores. En parte, la pregunta anterior queda contestada en el artículo de Sato et al⁶⁴ en el que pretendían conocer cuál es el punto de corte óptimo para el CO en aire exhalado en fumadores y no fumadores con asma y con EPOC. Entre otros resultados, encontraron que la media de CO en aire exhalado en ex fumadores y fumadores con EPOC fue de $7,7 \pm 4,3$ y $13,5 \pm 6,5$ ppm, respectivamente. Los autores concluyen que 11 ppm sería el valor de punto de corte ideal del CO en aire espirado entre fumadores y no fumadores con EPOC. En cuanto a la utilización del CO como marcador fiable de ser fumador o no, Javors et al⁶⁵ recientemente comprueban cómo un valor de CO en aire exhalado de 2 o 3 ppm es un buen indicador de abstinencia en las últimas 24 h.

Como ya se ha comentado²³, en los últimos años han aparecido en la bibliografía médica una serie de trabajos que intentan profundizar en el tratamiento específico del tabaquismo en la EPOC. Recientemente, Van de Meer et al⁶⁶ realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la efectividad de las diferentes intervenciones para ayudar a dejar de fumar en pacientes con EPOC. Los objetivos específicos fueron comparar diferentes intervenciones: a) intervención psicosocial frente a no intervención; b) comparación entre diferentes tipos de intervención psicosocial; c) intervención psicosocial y farmacológica frente a no intervención, y d) comparación entre las diferentes combinaciones de intervenciones psicosociales y farmacológicas.

Para ello, realizaron una búsqueda de trabajos en las principales bases de datos internacionales que tuvieran un diseño aleatorizado y controlado, y en las que estuviera confirmado el diagnóstico de EPOC. Los criterios de selección fueron muy estrictos, e identificaron en total 380 trabajos relacionados pero sólo 5 de ellos cumplían los criterios establecidos (Pederson et al⁶⁷, Anthonisen et al⁵⁷, Crowley et al⁶⁸, Brandt et al⁶⁹ y Tashkin et al⁴¹). Al analizar los resultados, no se encontraron estudios que compararan la intervención psicosocial con la no intervención. Se localizaron 2 trabajos que compararon diferentes intervenciones psicosociales^{67,69}. En uno de ellos⁶⁹ se confrontaban 2 grupos: grupo experimental, que incluía como intervención el consejo individual más la autoayuda, y se designaba a la enfermedad respiratoria como *smokers lung* (enfisema y bronquitis crónica) explicándoles a los pacientes el alcance de ésta, y grupo control, que incluía el consejo individual más la autoayuda. Claramente, los resultados de abstinencia a los 12 meses son significativos en favor del grupo experimental —el 40 frente al 20%—. En el otro trabajo⁶⁷ se cotejaba consejo individual de alta intensidad en el grupo experimental con el uso de un manual de autoayuda con escaso control individual en el grupo control. La tasa de abstinencia a los 6 meses fue del 33% en el grupo experimental frente al 21% en el grupo control. Sólo se encontró un estudio que comparara intervenciones psicosociales y farmacológicas con la no intervención⁵⁷, que ya se ha comentado en este trabajo. En él se comparaba un grupo que seguía consejo individual combinado con consejo grupal más sustitutivos de nicotina y un broncodilatador (grupo experimental 1), con otro grupo que incluía lo mismo pero con un placebo en lugar del broncodilatador (grupo experimental 2), y a su vez los anteriores se confrontaban con un grupo control al que no se le practicaban intervención alguna. Los resultados de abstinencia al año fueron del 34,7% en el grupo 1 y del 34,4% en el grupo 2, mientras que en el grupo control sólo fue del 9%. En el seguimiento realizado a los 5 años el grupo 1 mantenía una abstinencia del 21 frente al 21,8% en el grupo 2, mientras que en el control sólo era del 5,2%.

En cuanto a la comparación entre varios tipos de intervenciones psicosociales y farmacológicas, se encontraron 2 trabajos. El de Tashkin et al⁴¹ comparaba el consejo por teléfono combinado con consejo individual y bupropión en el grupo experimental, con un grupo control en el que el bupropión se reemplazaba por placebo. La abstinencia continua desde la semana 4 a la 26 fue superior en el grupo con bupropión (el 15,7 frente al 9%), por lo que los autores concluyen que el bupropión es útil en el tratamiento de pacientes con una EPOC leve-moderada, aunque estos resultados no se mantienen en el tiempo. En el otro trabajo⁶⁸ se incluyen comparaciones entre diferentes combinaciones de consejo individual con autoayuda y con terapia farmacológica. Todos los grupos recibían el mismo tipo de tratamiento farmacológico y autoayuda, pero lo que varía es el consejo individual. La prevalencia global de abstinentes a los 6 meses fue del 13,9%.

Las conclusiones de esta revisión Cochrane indican que existe evidencia de que la combinación de interven-

ciones farmacológicas y psicosociales es mejor que la no intervención o que el tratamiento psicosocial sólo. Además, no hay una evidencia convincente de que cualquier intervención psicosocial en pacientes con EPOC tenga eficacia. Por lo tanto, se precisan más estudios para determinar las características de los fumadores con EPOC para poder individualizar así el tratamiento.

Además de lo expresado, si se profundiza un poco más en los resultados del trabajo de Tashkin et al⁴¹, se puede añadir que los autores encuentran como predictores de éxito de la abstinencia continua (semanas 4-7) tener una mayor edad e historia tabáquica previa, y permanece sin confirmar la asociación con la gravedad de la EPOC y el sexo. También indican que hay asociación entre el éxito del tratamiento (abstinencia) con la clínica donde se realizó éste; en efecto, hay centros que consiguen de manera significativa mejores resultados que otros (mayores tasas de abstinencia). Otro aspecto a destacar en los resultados es que los pacientes que utilizaron bupropión en la fase de tratamiento ganaron menos peso que los que recibieron placebo sin que las diferencias sean significativas. Asimismo, los pacientes tratados con bupropión presentaron una menor puntuación en la escala que medía la sintomatología del síndrome de abstinencia desde la semana 4 a la 12. Los efectos adversos más frecuentes con el bupropión fueron insomnio, cefalea y sequedad de boca.

En un trabajo que completaba los resultados obtenidos en el Lung Health Study, y en el que analizaron la variación de los síntomas relacionados con la EPOC (tos, expectoración, disnea y sibilancias) a lo largo del estudio, Kanner et al⁷⁰ encontraron que a los 5 años los pacientes asignados al grupo de intervención antitabaco tenían menos sintomatología respiratoria que los no asignados a este grupo. Asimismo, y también incluido en el Lung Health Study, en el trabajo de Scanlon et al⁷¹, al analizar la mejoría de la función pulmonar al dejar de fumar en pacientes con EPOC, destacan los siguientes resultados: *a*) el descenso del FEV₁ anual en los 4 años del estudio fue la mitad en los pacientes que dejaron de fumar, comparado con los que no lo hicieron (31 frente a 62 ml/año); *b*) los factores que determinaron la mejoría o estabilización en la función pulmonar fueron FEV₁ basal, respuesta basal broncodilatadora, origen caucásico, hiperrespuesta bronquial a la metacolina y edad; *c*) mejoría del FEV₁ final en los que dejaron de fumar tras la intervención; *d*) los pacientes con mayor hiperreactividad bronquial respondieron mejor a dejar de fumar que los que no lo hacían, y tanto la respuesta a la metacolina como la respuesta broncodilatadora positiva en el primer año resultarían ser predictores independientes del cambio de función, aunque la positividad de la prueba de broncodilatadores no lo fue en los años subsiguientes; *e*) una función pulmonar más baja al inicio del estudio resultó ser un buen predictor de mejoría posterior, sobre todo en el primer año; *f*) el efecto de la edad es pequeño, pero se benefician más los más jóvenes; *g*) las mujeres mejoran más el primer año después de dejar de fumar, pero las que continúan fumando pierden más función pulmonar que los varones; *h*) los grandes fumadores se benefician

más del abandono del tabaco, lo que parece tener una gran relación con la hiperreactividad bronquial, e *i*) por el contrario, presentar sintomatología respiratoria al inicio del estudio no fue un predictor de la mejoría de la función.

Completando el estudio anterior, Wise et al⁷² encontraron que en los pacientes con EPOC hay tendencia a aumentar la hiperreactividad bronquial con el tiempo; este incremento de la hiperreactividad ocurría en todos los casos salvo en los que habían dejado de fumar y habían mejorado su función pulmonar. Es decir, que los que perdían más función eran los que mayor hiperrespuesta bronquial tenían.

En nuestro país se ha comunicado últimamente un trabajo⁷³ en el que se analizaba la eficacia de diferentes aproximaciones terapéuticas en pacientes con EPOC. Se incluyeron 62 pacientes, que eran asignados a terapia sustitutiva con nicotina, bupropión o a un programa conductual multicomponente. Los autores encontraron unas mayores tasas de abstinencia en los pacientes en los que se había empleado terapia farmacológica (sin diferencias significativas entre ellas), y la tasa de éxito con terapia conductual fue significativamente menor que con la farmacológica.

No cabe duda, pues, de la importancia que tiene que el paciente con EPOC deje de fumar, para lo que se deberá utilizar una intervención intensa, lo más personalizada posible^{74,75} sin olvidar el esfuerzo a realizar previamente en cuanto a la prevención del consumo de tabaco, lo que claramente originará un ahorro de los costes^{17,19,76,77}. Como se ha visto en este trabajo, está fuera de toda duda, tal como demuestran Decramer et al⁷⁸, que el único tratamiento que reduce el descenso del FEV₁ es la abstinencia tabáquica, para ello se requiere tratamiento farmacológico y psicosocial activo. Asimismo, dejar de fumar en los pacientes diagnosticados de EPOC mejora la hiperreactividad bronquial directa e indirecta asociadas⁷⁹. En un metaanálisis reciente, se insiste en que dejar de fumar mejora claramente los síntomas respiratorios y la hiperreactividad bronquial debidos a la enfermedad pulmonar respiratoria crónica, además de prevenir el declive excesivo de la función pulmonar en fumadores asintomáticos, fumadores sintomáticos sin obstrucción al flujo aéreo y en los ya diagnosticados de EPOC. Por el contrario, en cuanto a los efectos sobre la inflamación y el remodelado, hay datos contradictorios, y se sugiere que hay evidencia de que en ex fumadores con EPOC persistiría la inflamación aun después de dejar de fumar⁸⁰. Recientemente, se ha publicado un estudio⁸¹ en el que se observa cómo los pacientes con EPOC que dejan de fumar (intervención intensiva, mantenida en el tiempo) tuvieron una menor tasa global de mortalidad al cabo de los años (seguimiento del trabajo, 14,5 años) que los que no abandonaron el consumo. En otro estudio, realizado sobre personas en la madurez y con una obstrucción crónica al flujo aéreo severa, se observó que la media de supervivencia de estos pacientes fue de 7 años desde que se estableció el diagnóstico. Se determinaron como predictores de mortalidad el tiempo que se llevaba fumando y la condición reciente de fumador⁸².

Por lo que se ha revisado hasta ahora, es crucial que el paciente con EPOC deje de fumar, pero como se ha comprobado hay pocos trabajos de intervención específicos. En los últimos meses, en un trabajo cuyo objetivo fue analizar la eficacia de las intervenciones sistemáticas (conductuales, tratamientos farmacológicos y combinación de ambas) realizadas para ayudar a dejar de fumar en pacientes con EPOC, Wagena et al⁸³ sugieren que la intervención que prolonga más la abstinencia en estos pacientes sería la que combina el tratamiento farmacológico con sustitutivos de nicotina y un programa intensivo de prevención de las recaídas. En otro estudio, Jonsdottir et al⁸⁴ evalúan, tras un año de seguimiento, el efecto de un programa multicomponente para ayudar a dejar de fumar a pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. El programa fue intenso y se inició mientras los pacientes se hallaban hospitalizados, y encontró tasas de abstinencia más elevadas que las observadas en otros trabajos, lo que subraya más si cabe la importancia de una intervención intensa. En un estudio publicado en 2005⁸⁵ se analiza el efecto de un programa para dejar de fumar en pacientes de personas diagnosticadas de EPOC y cáncer de pulmón, y se observó que tener un familiar con estas enfermedades no motiva a los pacientes fumadores a abandonar el consumo de tabaco.

Ya se ha comentado lo difícil que resulta dejar de fumar a un paciente con EPOC. Por ello, una alternativa a considerar en las intervenciones de cesación tabáquica podría ser disminuir el número de cigarrillos consumidos al día. Aunque hay pocos trabajos al respecto, se ha observado que una reducción reglada del número de cigarrillos al día y con un seguimiento adecuado disminuye la sintomatología y mejora la función pulmonar en pacientes con EPOC⁸⁶⁻⁹⁰.

Dado el infradiagnóstico de la EPOC, la sospecha diagnóstica y el reconocimiento de estos pacientes debería comenzar en atención primaria, y derivar al paciente a atención especializada cuando sea necesario y realizar su seguimiento clínico^{19,54,91-93}, para con un tratamiento integral lograr mantener una adecuada calidad de vida de los enfermos^{94,95}. Desde la perspectiva de la atención especializada, otro problema radica en saber si los neumólogos conocemos y utilizamos las normativas de tratamiento de la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado la eficacia de la normativa SEPAR para ayudar a dejar a fumar a nuestros pacientes⁹⁶. Ahora bien, ¿utilizamos las normativas? Parece que la experiencia indica que esto no es así. En un trabajo reciente, Decramer et al⁹⁷ analizan el ajuste del tratamiento de la EPOC a la normativa GOLD de un grupo de neumólogos, comparándolo con otro de médicos generales belgas. En relación con el tratamiento del tabaquismo en la EPOC, encuentran que únicamente el 34% de los neumólogos tiene estructurado un programa para ayudar a dejar de fumar a estos enfermos, y sólo un 45% de ellos utiliza terapia farmacológica en la deshabituación de los pacientes, admitiendo así una infrautilización de los recursos para ayudar a dejar de fumar. Lo mismo encuentran Rutschmann et al⁹⁸ acerca del conocimiento de la EPOC en residentes de atención primaria. Por el contrario, se reconoce que de forma rutinaria los neumólogos

ofrecen consejo médico para dejar de fumar⁹⁹ a los pacientes diagnosticados de EPOC⁵⁶, y utilizan métodos con gran soporte social para ayudar a abandonar el tabaco a estos pacientes, pero en cambio deben convenirse de que estos métodos aumentarán el número de abstinentes y de su propia habilidad. Por ello, hay necesidad de incorporar enseñanzas sobre tabaquismo no sólo en el pregrado, sino también en el posgrado^{100,101} como una tarea obligatoria a realizar y aprender.

La conclusión más importante de esta revisión es que, sin duda, hacen falta más trabajos aleatorizados, doble ciego y prospectivos, en los que se incluya a numerosos pacientes, y se determine cuál de los tratamientos disponibles y en qué circunstancias será el más adecuado para el tratamiento del tabaquismo en la EPOC. Por ahora, se está de acuerdo en que el tratamiento del tabaquismo en los pacientes diagnosticados de EPOC debe ser intenso, combinando tratamientos farmacológicos y psicologicoconductuales (enfocados a la prevención de las recaídas y al manejo del estrés), mantenidos en el tiempo y adaptados individualmente. En los pacientes con EPOC pero que no desean dejar de fumar, es crucial destacarles el riesgo que supone continuar fumando y se les podría exponer la reducción de la lesión que supondría disminuir el número de cigarrillos consumidos, pero teniendo como meta la abstinencia futura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granda Orive JI, Roig Vázquez F, Rodríguez Hermosa JL, Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA, Álvarez-Sala Walther JL. Tratamiento del tabaquismo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Prev Tab*. 2004;6:213-23.
2. Camí J, Suñen E, Carbó JM, Coma L. Producción científica española en biomedicina y ciencias de la salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria. Disponible en: <http://www.isciii.es/fis/mapa/index.htm>
3. Camí J, Suñen Piñol E, Méndez Vázquez R. Mapa bibliométrico de España 1994-2002: biomedicina y ciencias de la salud. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:93-101.
4. Granda Orive JI. Algunas reflexiones y consideraciones sobre el factor de impacto. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:409-17.
5. Rippon I, Lewison G, Partridge MR. Research outputs in respiratory medicine. *Thorax*. 2005;60:63-7.
6. Aleixandre, R, Valderrama, JC, Castellano M, Simó R, Navarro C. Factor de impacto nacional de las revistas médicas españolas. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:563-9.
7. Comité Científico del estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:293-9.
8. INE. Anuario estadístico de España 2004. Morbilidad. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario04/anu04_05_salud.pdf
9. Mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio y enfermedades crónicas del aparato respiratorio en España. Consultada 18 de julio de 2005. Disponible en: http://www.msc.es/disenosns/sns_sistemas_información.htm
10. Granda Orive JI, García Río F, Roig Vázquez F, Escobar Sacristán JA, Gutiérrez Jiménez T, Callol Sánchez L. Las palabras clave como herramientas imprescindibles en las búsquedas bibliográficas. Análisis de las áreas del sistema respiratorio a través de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:78-83.
11. Granda Orive JI. Las siglas: ¿debemos aceptarlas? *Arch Bronconeumol*. 2003;39:287.
12. Cabrera Navarro P, Pérez Padilla R. EPOC: un nombre ambiguo y un inconveniente en la lucha antitabaco. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:477-9.

13. De Miguel Díez J. A favor del término EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:480-2.
14. Escarrabil J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol.* 2003;39:435-6.
15. De Miguel Díez J. Farmacoeconomía en el asma y en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:239-41.
16. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. On behalf of the DAFNE Study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2003;123:784-91.
17. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez Ruiz CA, Fernández Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:72-9.
18. Verdaguer Munujos A, Peiro S, Librero J. Variabilidad en la utilización de recursos hospitalarios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol.* 2003;39:442-8.
19. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:203-8.
20. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Molina París J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:195-202.
21. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop 2003. Disponible en: <http://www.goldcopd.com/workshop/ch5p2.html>
22. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Normativa SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2001;37:297-316.
23. The national Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guidelines of management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Guideline n.º 12. *Thorax.* 2004;59 Suppl I:1-232 doi.
24. The ATS/ERS COPD Guidelines. Standards for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: http://www.ersnet.org/ers/viewer_COPD/mainFrame/default.aspx y en: <http://www.thoracic.org/copd/>
25. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfmann ST, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. *JAMA.* 2000;283:3244-54.
26. Fiore MC, Hatsukami DK, Baker TB. Effective tobacco dependence treatment. *JAMA.* 2002;288:1768-71.
27. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. An evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest.* 2002;121:932-41.
28. Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, Mather LC, Sowden AJ, Song FJ, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2002;6:1-245.
29. Jiménez Ruiz CA, Granda Orive JI, Solano Reina S, Carrión Valero F, Romero Palacios P, Barrueco Ferrero M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:514-23.
30. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Guía de diagnóstico y aproximación terapéutica de la adicción tabáquica. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:35-41.
31. Calverley PMA. Modern treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;18 Suppl 34:60s-6s.
32. Barnes PJ. Future advances in COPD therapy. *Respiration.* 2001;68:441-8.
33. Barnes PJ. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:217-22.
34. Barnes PJ. Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacology & Therapeutics.* 2003;97:87-94.
35. Ziedalski TM, Sankaranarayanan V, Chitkara RK. Advances in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:1063-82.
36. Morgan MDL, Britton JR. Chronic obstructive pulmonary disease 8: non-pharmacological management of COPD. *Thorax.* 2003;58:453-7.
37. MacNee W, Calverley PMA. Chronic obstructive pulmonary disease 7: management of COPD. *Thorax.* 2003;58:261-5.
38. Donnelly LE, Rogers DF. Therapy for chronic obstructive pulmonary disease in the 21st century. *Drugs.* 2003;63:1973-98.
39. Sin DD, McAlister FA, Paul Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2003;290:2301-12.
40. Wagena EJ, Zeegers MPA, Van Schayck CP, Wouters EFM. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Safety.* 2003; 26:381-403.
41. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides MA, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1571-5.
42. García Ró F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. Safety profile of bupropion for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2001;358:1009.
43. Tashkin DP, Jamerson BD, Patel MJ. Safety profile of bupropion hydrochloride for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2001;358:1009-10.
44. O'Donnell D. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:647-55.
45. Jiménez Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001;119:1365-70.
46. Jiménez Ruiz CA, Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Villasante C, Masa F, et al. Análisis de tabaquismo en España a la luz de los resultados del estudio IBERPOC. *Prev Tab.* 2000;2: 189-93.
47. Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Shade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax.* 2002;57:412-6.
48. Van Manen JG, Bindels PJ, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:287-93.
49. Killen JD, Fortmann SP, Kraemer HC, Varady A, Newman B. Who will relapse? Symptoms of nicotine dependence predict long-term relapse after smoking cessation. *J Consult Clin Psychol.* 1992;60:797-801.
50. Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Public Health.* 2000;90:1122-7.
51. Killen JD, Fortmann SP, Kraemer HC, Varady A, Davis L, Newman B. Interactive effects of depression symptoms, nicotine dependence, and weight change on late smoking relapse. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64:1060-7.
52. Walters N, Coleman T. Comparison of the smoking behaviour and attitudes of smokers who attribute respiratory symptoms to smoking with those who do not. *Br J Gen Pract.* 2002;52:132-4.
53. Marlow SP, Stoller JK. Smoking cessation. *Respiratory Care.* 2003;48:1238-56.
54. Clotet J, Gómez-Arbonés X, Ciria C, Albalad JM. La espirometría es un buen método para la detección y el seguimiento de la EPOC en fumadores de alto riesgo en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:155-9.
55. Jaén Díaz JI, De Castro Mesa C, Gontán García Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:554-8.
56. Bolman C, Sino C, Hekking P, Van Keimpema A, Van Meerbeek J. Willingness of pulmonologist to guide COPD patients in smoking cessation. *Patient Educ Couns.* 2005;57:126-33.
57. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking cessation intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272: 1497-505.
58. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of poliacrilex gum used by 3094 participants in the Lung health Study. *Chest.* 1996;109:438-45.

59. Monninkhof E, Van der Valk P, Van der Palen J, Mulder H, Pieterse M, Van Herwaarden C, et al. The effects of a minimal contact smoking cessation programme in out patients with chronic obstructive pulmonary disease: pre-post-test study. *Patient Educ Counsel*. 2004;52:231-6.
60. Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Puscinska E, Goljan-Geremek A, Zielinski J. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop smoking rate. *Chest*. 2003;123:1916-23.
61. Nerín I, Novella P, Crucelaegui A, Beamonte A, Sobradriel N, Gargallo P. Factores predictores de éxito a los 6 meses en fumadores tratados en unidad de tabaquismo. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:558-62.
62. Sherman SE, Lanto AB, Nield M, Yano EM. Smoking cessation care received by veterans with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev*. 2003;40 5 Suppl 2:1-12.
63. Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Puscinska E, Goljan-Geremek A, Zielinski J. Effect of treatment for nicotine dependence in patient with COPD [abstract]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2003; 71:411-7.
64. Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, et al. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest*. 2003;124:1749-54.
65. Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction*. 2005; 100:159-67.
66. Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RWJG, Jacobs JE, Van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Reviews). En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
67. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counselling on smoking cessation among patients hospitalised with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Int J Addictions*. 1991;20:107-19.
68. Crowley TJ, MacDonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology*. 1995;119:193-204.
69. Brandt CJ, Ellegaard H, Joensen M, Kallan FV, Sorknaes AD, Tougaard L. Effect of diagnosis of smoker's lung. *RYLUNG Group*. *Lancet*. 1997;349:253.
70. Kanner RE, Connet JE, Williams DE, Buist S, for The Lung Study Research Group. Effects of randomised assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: The Lung Health Study. *Am J Med*. 1999;106:410-6.
71. Scanlon PD, Connet JE, Waller LA, Altose MD, Bailey A, Buist S, et al. Smoking cessation and lung function in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (The Lung Health Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:381-90.
72. Wise RA, Kanner RE, Lindgren P, Connet JE, Altose MD, Enright PL, et al. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD (The Lung Health Study). *Chest*. 2003;124:449-58.
73. Llombart M, Signes-Costa J, Chiner E, Pastor E, Romero C, Andreu AL, et al. Eficacia de diferentes tratamientos para el tabaquismo en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Supl 2:95.
74. Anczak JD, Nogler RA. Tobacco cessation in primary care: maximizing interventions strategies. *Clin Med Res*. 2003;1:201-16.
75. Conferencia de Consenso sobre EPOC, España, 25-26 Noviembre 2002. Procedimientos. *Arch Bronconeumol*. 2003;39 Suppl 3:1-47.
76. Urbano FL, Pascuel RM. Contemporary issues in the care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Manag Care Pharm*. 2005;11 5 Suppl A:S2-13.
77. De San Román y Terán CM, Guijarro Merino R, Pérez Díaz JM. Coste de la hospitalización por EPOC en Andalucía 1998 a 2002. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:236.
78. Decramer M, Gosselink R, Bartsch P, Lofdahl CG, Vincken W, Dekhuijzen R, et al. Effects of treatments on the progression of COPD; report of a workshop held in Leuven. *Thorax*. 2005;60: 343-9.
79. Willemse BW, Ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leege IG, Timens W, Postma DR. Smoking cessation improves both direct and indirect airway hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:391-6.
80. Willemse BW, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J*. 2004;23:464-76.
81. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connet JE. The effects of a smoking cessation interventions on 14.5 years mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
82. Hersh CP, Demeo DL, Al Ansari E, Carey VJ, Reilly JJ, Ginns LC, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest*. 2004;126:1443-51.
83. Wagena EJ, Van der Meer RM, Ostelo RJ, Jacobs JE, Van Schayck CD. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med*. 2004;98:805-15.
84. Jonsdottir H, Jonsdottir R, Geirsdottir T, Sveinsdottir KS, Sigurdardottir T. Multicomponent individualized smoking cessation interventions for patients with lung disease. *J Adv Nurs*. 2004;48: 594-604.
85. Solak ZA, Goksel T, Telli CG, Erdinc E. Success of smoking cessation program among smoking relatives of patients with serious smoking-related pulmonary disorders. *Eur Addict Res*. 2005;11:57-61.
86. Fagerström K. New perspective in the treatment of tobacco dependence. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;60:19-83.
87. Fagerström K. Smoking reduction in the management of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002;57:281-4.
88. Jiménez Ruiz CA, Solano S, Alonso Viteri S, Barrueco Ferrero M, Torrecilla M, Hernández Mezquita M. Harm reduction, a treatment approach for resistant smokers with tobacco-related symptoms. *Respiration*. 2002;69:452-5.
89. Jiménez Ruiz CA, Kunze M, Fagerström KO. Nicotine replacement: a new approach to reducing tobacco related harm. *Eur Respir J*. 1998;11:473-9.
90. Simmons MS, Connet JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleerup EC, Murray RP, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV₁: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J*. 2005;25:1011-7.
91. Rico Méndez F, Barquera S, Múgica Hernández J, Espinosa Pérez J, Ortega S, Ochoa L. Supervivencia de una cohorte con EPOC: análisis comparativo entre el primer y tercer niveles de atención. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:260-6.
92. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina Paris J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable: resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:63-70.
93. Esteban C, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Capelastegui A. Descripción de una muestra de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en las consultas del área de neumología dependientes de un hospital. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:485-90.
94. Sanjuas Benito C. Medición de la calidad de vida: ¿cuestionarios genéricos o específicos? *Arch Bronconeumol*. 2005;41:107-9.
95. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Bellón Cano JM, Molina Paris J. Calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Influencia del nivel de asistencia de los pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:431-7.
96. Barrueco Ferrero M, Jiménez Ruiz CA, Palomo Cobos L, Torrecilla García M, Romero Palacios P, Riesco Miranda JA. Abstinencia puntual y continuada en el tratamiento farmacológico del tabaquismo en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:652-6.
97. Decramer M, Bartsch P, Pauwels R, Yernault JC, and the COPD advisory board. Management of COPD according guide lines. A national survey among Belgian physicians. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59:1, 62-80.
98. Ruschmann OT, Janssens JP, Vermeulen B, Sarasin FP. Knowledge of guidelines for the management of COPD: a survey of primary care physicians. *Respir Med*. 2004;98:932-7.
99. Granda Orive JI, Peña Miguel T, Reinares Ten C, Escobar Sacristán JA, Martínez Albiach JM, Sáez Valls R, et al. Reciben consejo médico los asmáticos jóvenes. *Prev Tab*. 2000;2(1):17-21.
100. Más A, Nerín I, Barrueco M, Cordero J, Guillén D, Jiménez-Ruiz CA, et al. Consumo de tabaco en estudiantes de sexto de medicina en España. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:403-8.
101. Nerín I, Crucelaegui A, Novella P, Ramón y Cajal P, Sobradriel N, Gerico R. Encuesta sobre tabaquismo en estudiantes universitarios en relación con la práctica de ejercicio físico. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:5-9.