



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Motivació i efectes del tractament de deshabituació tabàquica en pacients psiquiàtrics

M. Antònia Raich Soriguera

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional
Departament de Ciències Clíniques,
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona

Motivació i efectes del tractament de deshabituaçió tabàquica en pacients psiquiàtrics

Tesi Doctoral

M. Antònia Raich Soriguera

Grup de Recerca SAMIS

Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa

Director: Esteve Fernández Muñoz

Unitat de Control del Tabac

Institut Català d'Oncologia

Departament de Ciències Clíniques,

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut,

Universitat de Barcelona

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi és fruit de la curiositat per saber i de la capacitat d'esforç, per això vull donar les gràcies primer de tot als meus pares que ho van donar tot per a què accedíssim a una bona formació i ens van educar en la cultura de l'esforç i els valors. A les persones amb qui vaig créixer els avis, els tiets, les meves germanes i cosines, els meus amics d'adolescència i alguns professors. Junts vam anar alimentant aquest interès per saber.

Però res no hagués estat possible sense la confiança de milers de pacients i la generositat de centenars de companys que he anat trobant en aquest trajecte professional de més de 25 anys. Tant dels companys de l'Hospital de Manresa com dels companys dels nombrosos grups de treball d'altres centres, en els que he participat al llarg d'aquest temps. D'ells, dels companys i dels pacients, he après gairebé tot el que sé.

També vull donar les gràcies als meus comandaments que sempre m'han fet confiança i m'han deixat fer, el que m'ha permès desenvolupar totes les meves inquietuds.

Gràcies Joan, Laura, Gemma i Alfons per estar sempre al meu costat sou la font del meu benestar, com també ho són els amics, família i totes aquelles persones estimades. Gràcies a tots per regalar-me el temps robat.

Finalment vull donar les gràcies molt especialment a l'Esteve Fernández, pel temps dedicat que no té, sense ell aquesta tesi no hagués estat possible. Gràcies per ensenyar-me a fer recerca i a transformar l'experiència en ciència.

ÍNDIX

AGRAÏMENTS	2
1. INTRODUCCIÓ.....	6
1.1 DADES EPIDEMIOLÒGIQUES.....	6
1.1.1 <i>Evolució del consum de tabac i característiques de la població.....</i>	6
1.1.2 <i>Mortalitat i morbiditat.....</i>	7
1.1.3 <i>Les estratègies a aplicar per a la prevenció i control del tabaquisme</i>	8
1.2 TABAQUISME I TRASTORN MENTAL.....	9
1.3 TRACTAMENT DEL TABAQUISME.....	13
1.4 TRACTAMENT DEL TABAQUISME EN PACIENTS PSIQUIÀTRICS.....	17
2. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS	21
2.1 HIPÒTESI.....	21
2.2 OBJECTIUS.....	21
3. RESUM DELS ARTICLES	23
ARTICLE 1	25
ARTICLE 2	27
ARTICLE 3	29
4.PUBLICACIONS.....	37
ARTICLE 1	39
ARTICLE 2	51
ARTICLE 3	61
5. DISCUSSIÓ CONJUNTA.....	66
6. CONCLUSIONS.....	78
7. REFERÈNCIES.....	80
8. ANNEXES	94

ÍNDIX DELS ANNEXOS

1. Article: "Formación en tabaco y alcohol de residentes de salud mental: ¿como se relaciona con su intervención Clínica?" 107
2. Capítol de llibre: "Guia d'intervenció clínica en el consum de tabac en pacients amb trastorn mental"..... 125
3. Guia Pràctica de Recintes sense Fum..... 139
4. Tabac i Salut Mental: guia de bona pràctica hospitalària..... 143
5. Guia d'intervenció clínica en el consum de tabac en pacients amb trastorn mental..... 147
6. Guia d'actuació en pacients fumadors ingressats en unitats de salut mental..... 151

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Dades epidemiològiques

1.1.1 Evolució del consum de tabac i característiques de la població

El tabaquisme està considerat per l'OMS com la primera causa de mort evitable ja que té efectes sobre la salut dels fumadors com també de les persones que els envolten i estan exposades al fum passiu. L'alta prevalença de tabaquisme juntament amb la seva elevada morbiditat fan que sigui un dels problemes de salut més rellevants sobre els que es pot actuar (1).

Segons l'Enquesta Nacional de Salut del 2017 d'Espanya, un 22,1% de la població major de 15 anys manifestava fumar diàriament, el 25,6% dels homes i el 18,8% de les dones (2). A Catalunya segons l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) 2017 el 21,7% de la població major de 15 anys manifesten ser fumadors, 26,7% dels homes i 16,9% de les dones (3). Aquesta prevalença ha disminuït respecte als anys anteriors. Així, segons la mateixa ESCA l'any 2010 fumaven el 29,5% de la població major de 15 anys, 34,1% dels homes i 24,8% de les dones (4).

També l'exposició al fum del tabac ha disminuït en aquests anys: el 2010 un 58% de treballadors manifestaven no estar exposats al fum del tabac en el seu lloc de treball i el 2017 aquest percentatge havia augmentat al 89,1%. Pel que fa a l'exposició al fum de tabac en el temps de lleure els dies festius el 2010 un 69,3% dels enquestats deien no estar mai exposats al fum del tabac, mentre que el 2017 un 92,9 % manifestava no estar mai exposat al fum del tabac en el seu temps d'oci (4).

Tot i aquesta disminució en la prevalença de fumadors així com en l'exposició al fum passiu del tabac, continua havent-hi una diferència important pel que fa a la prevalença del tabaquisme en funció de característiques sociodemogràfiques de la població, essent les classes socials més desfavorides les que presenten prevalences més elevades com ja han mostrat diversos estudis (5, 6). El 2017 a Catalunya fumaven diàriament el 26,7% dels homes i el 16,9% de les dones de la població majors de 15 anys, quan s'analitzen els resultats en funció de la classe social i per sexes, entre els homes, el 18,9% dels homes i el 12% de les dones de la classe I (la més afavorida), eren fumadors, mentre que a la classe III fumaven el 30,1% dels homes i el 17% de les dones (3).

Aquestes diferències en la prevalença de tabaquisme que s'observen en funció del sexe, del nivell socioeconòmic i del nivell socioeducatiu (7) també es donen en determinats grups de població com poden ser les persones que presenten algun tipus de malaltia psiquiàtrica en què la prevalença de fumadors és del 80% (8) o en algunes minories ètniques com per exemple la població gitana en què la prevalença de tabaquisme en una enquesta realitzada el 2014 era del 54,1% en homes i el 16,7% en dones (9).

1.1.2 Mortalitat i morbiditat

El tabaquisme és un problema de salut pública de primera magnitud. Cada any moren al món més de 6 milions de persones pel consum de tabac i més de 890.000 per l'exposició al fum passiu del tabac (10). L'any 2006, a Espanya, 58.573 persones van morir per malalties relacionades amb el tabac, el que equivaldria a dir que van morir diàriament 161 persones a causa del tabac, dels quals 124 eren homes i 37 dones (11). La mortalitat atribuïble al tabac a Espanya es situa entre el 10 i el 30% de la mortalitat global (12).

El consum de tabac es relaciona amb més de 25 malalties: és el responsable del 30% de la totalitat dels càncers, especialment de pulmó (85% atribuïbles al tabac) cavitat oral, laringe, faringe, esòfag, pàncreas, bufeta urinària i ronyó; pel

que fa a les malalties respiratòries, el 75% d'aquestes es relacionen amb el consum o l'exposició al fum del tabac (malaltia pulmonar obstructiva crònica, bronquitis crònica i asma), així com el 25% de les malalties cardiovasculars (13). Alguns autors apunten que s'ha menystingut la morbiditat del tabaquisme i que influeix en moltes més malalties de les expressades anteriorment com poden ser: insuficiència renal, la isquèmia intestinal, la malaltia coronària, diverses infeccions respiratòries, el càncer de mama i el càncer de pròstata (14).

1.1.3 Les estratègies a aplicar per a la prevenció i control del tabaquisme

L'OMS l'any 2000 va adoptar la resolució de donar prioritat a la prevenció i control del tabaquisme, donant lloc el 2005 a l'entrada en vigor del Conveni Marc per al Control del Tabaquisme de l'OMS (15). Aquest conveni proposava fer front al tabaquisme aplicant una sèrie de mesures d'eficàcia demostrada com són les de l'estratègia MPOWER, que és l'acrònim de les mesures bàsiques que l'OMS estableix per fer retrocedir l'epidèmia del tabaquisme i que són: 1) *Monitoring*: vigilar el consum de tabac; 2) *Protect*: protegir a la població del fum del tabac; 3) *Offer*: oferir ajuda per l'abandó; 4) *Warn* advertir dels perills; 5) *Enforcement*: fer complir les prohibicions sobre publicitat, promoció i patrocini; 6) *Rise*: augmentar els impostos lligats al tabac (1).

El pas més significatiu de la posada en marxa d'aquestes estratègies a Espanya, es concretava l'any 2005 amb la "*Ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaquismo*", que va suposar una sèrie de millores importants, pel que fa a la regulació dels objectius que proposa el MPOWER, però va deixar alguns aspectes no resolts (16). Per això el 2010 entrava en vigor la *Ley 42/2010* que modificava l'anterior i intentava resoldre els aspectes de protecció sobre l'exposició del fum del tabac en l'hostaleria i ampliava els espais sense fum a

les unitats de salut mental (disminuint les excepcions) i alguns llocs a l'aire lliure, com els recintes exteriors dels hospitals i els centres educatius (17).

Des d'aleshores l'evolució de la prevalença de fumadors a Espanya ha anat disminuint d'any en any, tot i així, diverses enquestes realitzades abans i després dels canvis legislatius no han trobat diferències significatives en el nivell de dependència dels fumadors o en la motivació per deixar de fumar (18). Un estudi de Martinez i altres, en què analitzaven els canvis entre els professionals de la salut des del 2001 al 2012 mostrava com es produeix una disminució significativa en la prevalença del tabaquisme en aquest col·lectiu sigui quina sigui la seva professió. El canvi però, és més rellevant entre els menors de 35 anys, entre els facultatius i les dones. S'observava un augment de fumadors ocasionals i un augment del nivell de dependència entre els fumadors habituals (19).

El 2015 l'OMS Europea va establir un full de ruta amb l'objectiu de reduir el 2025 un 30% de la prevalença que hi havia el 2010, per assolir-ho cal incorporar mesures relacionades amb: la perspectiva de gènere, la protecció dels infants, els drets humans bàsics i l'equitat. El full de ruta planteja l'aplicació del Conveni Marc de l'OMS per al Control del Tabac impulsat des d'aquesta organització el 2005, però incorporant millores per afrontar els nous reptes (les noves formes de consum i les desigualtats de determinats col·lectius) (20).

1.2 Tabaquisme i trastorn mental

La prevalença de fumadors entre les persones que pateixen alguna malaltia psíquica és molt superior que a la població general. En un estudi amb població americana, mentre el percentatge de fumadors en persones que no havien patit mai una malaltia mental era del 22,5%, els que alguna vegada havien presentat alguna malaltia mental fumaven un 34,8% i els que l'havien patit en el darrer mes fumaven un 41%. Si ens fixem en si havien estat fumadors al llarg de la vida, els que no havien patit mai cap malaltia presentaven un percentatge del

39,1%, mentre els que tenien una malaltia mental crònica un 55,3% i els que l'havien patit en el darrer mes un 59% (21). A España De Leon i Díaz van publicar el 2001 un estudi en què arribaven a percentatges molt similars pel que fa a la prevalença de les persones amb malalties psiquiàtriques (22). Estudis posteriors han mostrat proporcions similars, malgrat que la prevalença de fumadors ha anat disminuint en els darrers anys, no sembla que això hagi passat en aquest grup de població (23, 24, 25). A Catalunya, en un estudi realitzat el 2011, que analitzava la prevalença de fumadors en pacients ingressats en 65 unitats de psiquiatria d'aguts i hospitals de dia, el 74,4% són fumadors, entre els no fumadors el 7,2% eren ex-fumadors i tant sols un 18,4% no havien fumat mai (26).

La freqüència de fumadors és més elevada en les persones que presenten malalties psicòtiques, trastorn bipolar i trastorns per ús de substàncies, amb prevalences d'entre el 65-90% depenent dels estudis, dels diferents països i dels períodes temporals; els segueixen les persones amb trastorns depressius i trastorns d'ansietat que es mouen entre el 35-60% (27, 28).

Pel que fa a les persones amb trastorns per ús de substàncies, els estudis mostren que entre un 43 i un 80% de les persones amb trastorns per consum d'alcohol són fumadores i entre el 49 i el 98% de les persones amb trastorns per ús d'altres substàncies diferents de l'alcohol, presenten de forma concomitant un trastorn per dependència de la nicotina (27, 29, 30). D'altra banda existeix clara evidència de què el tabaquisme i el consum d'alcohol tenen efectes multiplicatius augmentant de forma exponencial la morbiditat d'ambdós (31, 32).

Les persones fumadores que pateixen malalties psiquiàtriques tenen una esperança de vida 25 anys inferior a la població general no fumadora (33), mentre que la població general fumadora té una esperança de vida de 10 anys

menys que la població general no fumadora (34). Molts estudis apunten a que els mals hàbits de vida com el tabaquisme contribueixen de forma rellevant a una taxa de morbiditat i mortalitat superior de les persones amb malalties psiquiàtriques (35, 36, 37). L'elevada mortalitat en pacients amb esquizofrènia és deguda bàsicament al consum de tabac (38). Comparat amb la població general les persones amb malalties psiquiàtriques tenen de 2 a 3 vegades més risc de patir malalties orgàniques relacionades amb el tabaquisme com són les malalties cardiovasculars o el càncer (39).

Així mateix alguns estudis han demostrat que els pacients psiquiàtrics fumadors tenen més risc de consumir altres substàncies d'abús, tenen pitjor adhesió al tractament psiquiàtric i una pitjor puntuació en l'escala GAF (*Global Assessment of Functioning*)(40) que els pacients amb els mateixos diagnòstics que no són fumadors (41-42).

Diversos estudis han mostrat que les persones que presenten major gravetat del seu trastorn psiquiàtric tenen un nivell de dependència a la nicotina més greu (43). Els pacients amb malalties psiquiàtriques i amb un alt nivell de dependència a la nicotina presenten simptomatologia més aguda que els pacients psiquiàtrics no fumadors (44). Si bé es fa difícil determinar si és una relació causal o derivada, el més probable és que es doni una relació de reciprocitat (45). Hi ha algunes evidències que cal tenir en compte: el consum de tabac té efectes farmacocinètics sobre els fàrmacs neuroleptics, la combustió dels hidrocarburs policíclics aromàtics (PAHs) que indueixen la metabolització mitjançant el citocrom hepàtic P450, interfereix en l'absorció dels fàrmacs psiquiàtrics, el que podria comportar una pitjor resposta als tractaments farmacològics o la necessitat de dosis més altes de fàrmacs, amb les conseqüències pel que fa a efectes adversos que això implica (46). Cal afegir també que l'acetona, la piridina, el benzè, els metalls pesats, el monòxid de carbó i la nicotina també poden interaccionar amb els enzims hepàtics. Així

mateix la nicotina pot tenir efectes farmacodinàmics per la seva estimulació del sistema nerviós simpàtic (47).

Els estudis sobre neurobiologia de les addiccions, han mostrat com el consum crònic d'aquestes substàncies modifica la neuroquímica cerebral, produint una desregulació de diferents neurotransmissors (dopamina, serotonina, noradrenalina, adrenalina, glutamat)(48,49); així com una modificació de la neuroanatomia d'algunes estructures cerebrals, observable amb tècniques de neuroimatge (50). Tot plegat fa esperable que el consum crònic de nicotina influeixi també en l'evolució del propi trastorn psiquiàtric, és a dir, no només fumen més els malalts més greus perquè estan més greus, sinó que també estan més greus perquè fumen més, hi ha una interacció causa efecte.

D'altra banda des dels anys 70 diversos estudis han mostrat que hi ha relació entre el consum de tabac i les conductes suïcides. Els estudis han mostrat com les persones fumadores tenen més ideació autolítica i més risc de portar a terme conductes suïcides (51-53). Un estudi de seguiment a 10 anys va mostrar com ser fumador en el moment actual era predictor de presentar pensaments i conductes suïcides independentment de trastorns psiquiàtrics previs, de conductes suïcides prèvies, de consum de substàncies d'abús en el moment actual, tant en població general com en pacients amb patologia psiquiàtrica, apuntant a la hipòtesis de què pugui ser degut a la menor activitat que té la monoaminoxidasa MAO en persones fumadores que pot influir en el metabolisme de la serotonina, disminuint els nivells d'aquesta (54, 55).

Actualment existeix un alt nivell d'evidència de què els fumadors presenten alteracions en els nivells de MAO, el que podria explicar l'agreujament de les patologies psiquiàtriques abans descrites en els fumadors, ja que la MAO intervé en la disponibilitat de diferents neurotransmissors com la dopamina, noradrenalina, serotonina i l'adrenalina (56).

Tot i que falten més estudis per clarificar els mecanismes exactes i els efectes sobre les diferents malalties, sembla clara la rellevància que té el tabaquisme tant en l'evolució de la malaltia psiquiàtrica, com en la morbimortalitat d'aquests pacients, tot i així les intervencions per tal que les persones amb malalties mentals deixin de fumar, no semblen respondre a aquesta necessitat.

L'any 1996, l'Associació Americana de Psiquiatria (APA) va publicar un protocol d'intervenció per deixar de fumar adreçat a pacients psiquiàtrics amb la recomanació d'aplicar-lo a tots els pacients psiquiàtrics fumadors (57). En un estudi realitzat a USA l'any 2001, els metges d'atenció primària només recomanaven deixar de fumar al 23% dels pacients psiquiàtrics (58), mentre que en un estudi, també fet als EEUU, de Himelhoch del 2003, els psiquiatres només feien intervenció per deixar de fumar en el 12,6% dels seus pacients (59).

Si bé en els darrers anys s'ha fet un esforç per incidir en el tractament del tabaquisme entre els pacients psiquiàtrics, no disposem de dades per saber quina és la realitat al nostre entorn però segurament està molt allunyada de la recomanació de l'APA, si tenim en compte les dades de què disposem sobre la recomanació de deixar de fumar a la població general. En l'ESCA 2017, es preguntava a les persones fumadores si el metge o la infermera li havien recomanat deixar de fumar, el 47,5% dels fumadors deien que mai, el 26,7% alguna vegada, el 17,9% regularment i només el 8% manifestava que els hi havien recomanat regularment i a més els havien ofert ajuda per deixar de fumar (3). Tot i que no disposem de dades respecte als malalts psiquiàtrics és esperable que en aquests pacients les recomanacions siguin encara menors que en la població general.

En un estudi fet pel grup de treball de salut mental i addiccions de la Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum, en què s'estudiava el nivell de recomanació de deixar de fumar que feien els residents de salut mental en formació a Catalunya, s'observa que el nivell de recomanació que fan psiquiatres,

infermeres i psicòlegs està molt allunyat de la recomanació de l'APA (Veure annex 1).

1.3 Tractament del tabaquisme

La dependència del tabac està considerada pel DSM-IV (60) com una malaltia addictiva crònica que sovint requereix múltiples i repetides intervencions fins a aconseguir la superació definitiva d'aquesta (61). Una de les recomanacions del Conveni Marc de l'OMS per al Control del Tabac en l'article 10 és la implantació de programes de tractament i deshabitació del tabac (15).

Així, la necessitat de descobrir i fonamentar els efectes del tabac sobre la salut, ha comportat a partir dels anys 1950 un esforç notable de recerca en aquest camp, estenent-se també a partir dels anys 80 a l'eficàcia dels tractaments (62). Existeix evidència científica de l'eficàcia de les intervencions per deixar de fumar realitzades en el lloc de treball (63); les intervencions en pacients hospitalitzats (64); l'assessorament conductual individual per a la cessació tabàquica (63, 65); els programes de teràpia cognitiu-conductual grupals (66-67); les intervencions d'infermeria per a l'abandó del tabaquisme(63); el consell mèdic per deixar de fumar (68) i els tractaments farmacològics mitjançant TSN (Tractament substitutiu nicotínic), bupropió i vareniclina (63).

Centrant-nos en els tractaments psicològics els programes que integren tècniques conductuals, cognitives, motivacionals i de prevenció de recaigudes són els que han mostrat evidència especialment en el tractament de pacients amb especials dificultats. (63, 69-71).

El programa de tractament multicomponent o tractament multimodal integra totes les modalitats de tractament psicològic que han mostrat eficàcia, però a més ho combina amb els tractaments farmacològics d'eficàcia també demostrada. Aquests programes multicomponents es desenvolupen en tres

fases: preparació per deixar de fumar, fase d'abandonament del consum de tabac i fase de manteniment de l'abstinència (72).

En la *fase de preparació* es treballa amb tècniques motivacionals amb l'objectiu de mobilitzar la disposició al canvi i el compromís del pacient; s'apliquen tècniques cognitives i psicoeducatives per augmentar l'autoconeixement sobre la conducta de fumar, modificar creences errònies i instaurar canvis conductuals que facilitin el canvi. En la *fase d'abandonament* s'apliquen tècniques conductuals per fer front als canvis que suposa deixar de fumar, així com a la síndrome d'abstinència, és en aquesta fase que s'introdueix el tractament farmacològic. En la *fase de manteniment* es treballa la prevenció de recaigudes mitjançant estratègies d'automaneig d'estímuls que provoquen *craving* de fumar, estratègies d'afrontament cognitiu-conductual, entrenament en habilitats i tècniques d'autocontrol (59, 72). Quan s'han comparat les modalitats d'aplicació d'aquest tipus de teràpia en format grupal amb individual, els estudis no han trobat diferències significatives (61).

Tot i que apliquem tractaments multicomponents, els resultats a llarg termini dels tractaments de deshabitució en fumadors greus són modestos, hi ha pacients altament resistents que han intentat diversos tractaments múltiples vegades sense èxit. És per això que en els darrers anys s'ha començat a aplicar a la deshabitució tabàquica teràpies psicològiques de tercera generació, que ja han mostrat bons resultats en el tractament d'altres addiccions, si bé encara manquen estudis per poder valorar l'evidència científica d'aquest tipus d'intervencions (74).

Els tractaments farmacològics considerats de primera línia per la US Public Health Service (61) i per la European Psychiatric Assotiation (EPA) (75) són: a) la teràpia substitutiva nicotínica (TSN), sigui oral o transdèrmica, que facilita la reducció progressiva de la nicotina, és un tractament eficaç i segur que triplica les possibilitats d'èxit respecte l'ús de placebo (68, 76); b) el bupropió que és un fàrmac antidepressiu que actua sobre el sistema noradrenèrgic i serotoninèrgic

reduint els símptomes de l'abstinència a la nicotina i moderant el desig de fumar, presenta bona tolerància i els efectes adversos són escassos, té però algunes contraindicacions que cal valorar, segons alguns estudis, el bupropió duplica l'eficàcia enfront del placebo (74); c) la vareniclina que és el primer fàrmac desenvolupat específicament per al tractament del tabaquisme, té una doble acció, d'una banda és agonista estimulants els receptors nicotínics i de l'altre és un antagonista parcial, bloquejant la unió de la nicotina amb el receptor, per la qual cosa redueix el desig de fumar i pal·lia els símptomes de l'abstinència a la nicotina. Els efectes adversos són escassos i lleus i les contraindicacions són mínimes. L'eficàcia de la vareniclina enfront de placebo és tres vegades superior (78,79). Els estudis d'eficàcia que comparen tractaments farmacològics entre sí no troben diferències significatives entre el TSN combinat i la vareniclina, que serien lleument superiors a bupropió, encara que l'evidència no és conclouent (80,81).

L'evidència científica mostra com els tractaments farmacològics milloren de forma significativa els resultats de la deshabituació quan van acompanyats de consell sanitari, de psicoeducació, de manuals d'autoajuda o altres modalitats de teràpia per deixar de fumar. Encara que per sí sols han demostrat un bon nivell d'eficàcia especialment a curt termini, aquesta disminueix amb el pas del temps, per això quan hi afegim les estratègies esmentades milloren sensiblement els resultats a llarg termini (82, 62).

Atès que els trastorns addictius són entitats complexes que afecten la conducta humana amb bases fisiològiques, psicològiques i socials, l'abordatge integral que aporta la teràpia multicomponent mostra millors resultats a mig i llarg termini, si bé implica una major inversió de recursos, pel qual cal valorar en quins casos és necessari aquest tipus d'abordatge (72, 82). Hi ha fumadors que amb una intervenció més simple ja poden deixar de fumar i caldria reservar

aquest tipus d'intervenció per als fumadors greus, que tenen més dificultats per deixar-ho (70).

El DSM-V introdueix canvis rellevants en la classificació de les malalties psiquiàtriques. Pel que fa als trastorns addictius planteja que són patrons de consum d'una substància desajustats que comporten deteriorament o malestar clínicament significatiu, concretant aquest desajust en 11 criteris, quan es compleixen de 2 a 3 d'aquests criteris es considera trastorn lleu, 4 ó 5 moderat i 6 o més greu (83). En funció d'aquesta classificació, la majoria de pacients psiquiàtrics complirien criteris de fumador moderat o greu. Seguir els criteris del DSM-V per mesurar la gravetat de l'addicció al tabaquisme pot ser interessant, ja que fins ara s'ha utilitzat bàsicament el test de Fagerström que és una molt bona mesura de dependència fisiològica de la nicotina (84) però no té en compte altres aspectes conductuals relacionats amb la dependència psicològica, que són bàsics en les addiccions.

1.4 Tractament del tabaquisme en pacients psiquiàtrics

Els pacients psiquiàtrics estan motivats per deixar de fumar i fan intents persistents per deixar-ho (85), tot i que sovint tenen més dificultats per deixar de fumar que les persones que no han presentat cap antecedent psiquiàtric (86,87).

Els estudis mostren que els pacients psicòtics s'han iniciat en el consum de tabac majoritàriament abans del debut de la seva malaltia i d'iniciar els tractaments amb antipsicòtics, que tenen un nivell de dependència de la nicotina alt, consumeixen més cigarretes diàriament i que presenten nivells plasmàtics de cotinina més alts que la població general (88). A més, els pacients que presenten un nivell més alt de deteriorament i amb major simptomatologia negativa són els que més fumen (88). Diversos estudis han abordat el tractament d'aquests pacients, tots ells recomanen abordar la deshabitució tabàquica amb programes d'alta intensitat com ho fariem amb

pacients amb un alt nivell de dependència combinant tractament farmacològic amb abordatge psicològic i conductual (89). Es recomana monitoritzar el seu procés de deshabitució per anar ajustant els canvis en el consum de tabac amb el seu tractament psicofarmacològic. Si bé els resultats són lleument inferiors a la població general, quan es fa un abordatge adequat obtenen taxes d'èxit considerables (89). Els estudis coincideixen en què el fet de deixar de fumar no empitjora la simptomatologia psiquiàtrica, ni en els trastorns psicòtics, ni els trastorns per ús de substàncies (85, 90, 73). Si bé s'ha parlat molt de l'empitjorament de la simptomatologia en els trastorns depressius o d'ansietat el que mostren els estudis és que, si bé en el procés de deixar de fumar poden aparèixer símptomes com insomni, desregulació emocional o ansietat, aquests no serien atribuïbles a una agudització dels trastorns psiquiàtrics, sinó al procés de deshabitució del tabac.

Els tractaments de tabaquisme en pacients amb antecedents de malalties psiquiàtriques han mostrat índexs de recaigudes superiors que en la població general, si bé aquestes diferències són modestes fins i tot en els pacients amb antecedents de depressió major (93, 71) especialment quan es fa un abordatge del tabaquisme combinant tractament farmacològic amb teràpia psicològica (22, 68, 69, 94). Les taxes d'èxit són més elevades en pacients amb antecedents depressius, però que estan asimptomàtics en el moment de deixar de fumar, que no pas en els pacients que presenten un episodi depressiu actiu en el moment de deixar-ho (95, 96). En general als pacients amb trastorns afectius els costa més deixar-ho, necessiten un tractament més intents i quan inicien un procés de cessació presenten més efectes adversos i major intensitat dels símptomes d'abstinència que la resta de fumadors. Alguns estudis però han demostrat que quan s'afegeix teràpia cognitiu-conductual per la depressió als abordatges habituals les taxes d'èxit són més elevades (69).

En els pacients amb trastorns afectius els intents fallits sí que els poden comportar un empitjorament de la clínica a curt termini (97), però quan l'intent té èxit a mig i llarg termini s'observa una millora en la simptomatologia i en l'evolució del quadre depressiu (98, 99). Pel que fa als pacients amb trastorns bipolars, hi ha estudis que alerten de major risc de suïcidi quan aquest trastorn és concomitant al tabaquisme (90, 100, 101), els estudis mostren que el trastorn bipolar no empitjora pel fet de deixar de fumar (95, 102).

Nombrosos estudis han mostrat la importància de deixar de fumar en persones que presenten trastorns addictius per diferents raons: d'una banda perquè deixar de fumar millora la seva evolució en el consum d'altres substàncies, s'ha vist que reduir el consum de tabac, redueix la probabilitat de recaiguda en el consum d'alcohol i que quan més elevat és el consum de nicotina més alt és el nivell de *craving* d'alcohol i viceversa; això mateix també s'ha observat respecte al *craving* de cocaïna (71, 103, 104). D'altra banda el fet de deixar de fumar no comporta risc de recaiguda (105,106). S'han portat a terme diferents estudis per determinar com abordar la deshabitució tabàquica en aquests pacients. Tot i que hi ha controvèrsia en aquest tema, la majoria d'estudis han demostrat que es pot abordar simultàniament la cessació tabàquica i la deshabitució d'altres substàncies, sense que fer-ho simultàniament comprometi l'èxit de cap de les dues. El que recomanen els experts és tenir en compte les preferències del pacient, ja que tant l'abordatge simultani com el seqüencial són vàlids (107). En trastorns addictius existeix evidència que deixar de fumar disminueix el risc de recaiguda en altres substàncies a mig i llarg termini (108,109).

Així doncs sembla clara la importància d'implementar programes de deshabitució tabàquica en pacients amb malalties mentals, tot i així falta encara evidència de com fer-ho, per això encara cal recerca que pugui aportar nous resultats de cessació tabàquica en aquest grup de pacients, per tal d'afavorir noves intervencions que puguin contribuir a augmentar les taxes d'èxit i a la millora de la qualitat de vida de les persones amb malalties mentals.

2. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

2. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

2. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

2.1 Hipòtesi

1. Els pacients amb malalties psiquiàtriques estan motivats per deixar de fumar i disposats a realitzar intents per deixar-ho.
2. Les taxes d'èxit en la deshabitució tabàquica d'aquests pacients no mostren diferències significatives respecte als pacients no psiquiàtrics amb els mateixos nivells de dependència del tabac.
3. Els pacients psiquiàtrics es poden beneficiar dels tractaments de deshabitució tabàquica multicomponents que han mostrat eficàcia en la població general.

2.2 Objectius

1. Analitzar l'abstinència obtinguda amb un tractament multicomponent per deixar de fumar i la influència dels antecedents personals de trastorn psiquiàtric sobre l'abstinència.
2. Descriure els efectes adversos del tractament amb vareniclina per deixar de fumar en pacients amb trastorns psiquiàtrics.
3. Analitzar l'abstinència obtinguda amb un tractament multicomponent amb vareniclina i tractament psicològic per a pacients psicòtics, dependents de l'alcohol i dependents dels opiacis en programa de metadona.

3. RESUM DELS ARTICLES

3. RESUM DELS ARTICLES

Aquesta tesi doctoral està formada per 2 treballs d'investigació dels quals se'n deriven 3 articles originals ja publicats. Ambdós treballs s'emmarquen en la recerca sobre deshabitació tabàquica que ens permetin ajustar més els tractaments a les característiques dels pacients afavorint l'èxit de la cessació tabàquica especialment en el grup de pacients amb malalties mentals.

1) Article 1

Raich, A., Martínez-Sánchez, J. M., Marquilles, E., Rubio, L., Fu, M., & Fernández, E. Abstinencia a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar. *Adicciones*, 2015; 27(1), 37-46.

2) Article 2

Raich, A., Ballbè, M., Nieva, G., Cano, M., Fernández, T., Bruguera, E., & Fernández, E. Safety of varenicline for smoking cessation in psychiatric and addicts patients. *Substance use & misuse*, 2016; 51(5), 649-657.

3) Article 3

Raich A, Pinet C, Ballbe M, Mondon S, Tejedor R, Arnau A, Fernandez E, Cano M, Carcole B, Fernandez T, Martinez A. Multimodal treatment for smoking cessation with varenicline in alcoholic, methadone-maintained, and psychotic patients: A one-year follow-up. *TOBACCO INDUCED DISEASES*. 2018 Dec 1;16.

4. PUBLICACIONS

També s'adjunta a l'Annex 1 un article relacionat amb el contingut de la tesi que està en fase de preparació per a publicació, titulat:

Formación en tabaco y alcohol de residentes de salud mental: ¿cómo se relaciona con su intervención clínica?

A l'Annex 2 el capítol de la versió revisada 2019 de la Guia d'Intervenció Clínica en el Consum de Tabac en Pacients amb Trastorn Mental.

La revisió del capítol que tracta sobre tractament psicològic l'han portat a terme, M. Antònia Raich i Montse Ballbè. El contingut d'aquest està relacionat amb la tesi.

Finalment en els annexes 3-6 es presenten diferents guies publicades per la Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum i el Departament de Salut de la Generalitat, de les quals la doctoranda és coautora i que mostren la trajectòria en l'àmbit del tabaquisme i malaltia psiquiàtrica.

Article 1

Abstinència a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar.

Antònia Raich ; Jose Maria Martínez-Sánchez; Emili Marquilles; Lúdia Rubio; Marcela Fu; Esteve Fernández

Publicat a: Adicciones, vol. 27, núm. 1, 2015, pp. 37-46

Resum

Introducció

El tabaquisme és una de les causes de morbimortalitat més importants als països desenvolupats. Un dels objectius prioritaris dels programes de salut pública és la disminució de la seva prevalença el que implica que milions de persones deixin de fumar, no obstant això els programes de cessació sovint tenen resultats discrets, especialment amb alguns grups de població.

Objectius

L'objectiu d'aquest estudi va ser analitzar l'eficàcia d'un tractament de cessació tabàquica multicomponent realitzat en una unitat de tabaquisme .

Mètode

Es tracta d'un estudi observacional, realitzat a la Unitat de Tabaquisme de l'Hospital de Manresa, es van incloure 314 pacients, que van seguir un programa de deshabitució tabàquica amb teràpia multicomponent. Es van recollir dades sociodemogràfiques, característiques de l'hàbit tabàquic i es va estudiar la seva relació amb els resultats en la deshabitució tabàquica.

Resultats

Dels 314 pacients el 91,4% presentaven un nivell de dependència mitjà o alt . Es va observar que el nivell d'estudis, no conviure amb fumadors, seguir la teràpia multicomponent i utilitzar tractament farmacològic són factors rellevants per l'èxit en deixar de fumar. La taxa d'abstinència no s'associa amb altres característiques com el sexe, l'edat, les característiques de l'hàbit tabàquic o el presentar antecedents psiquiàtrics. La combinació del tractament farmacològic i psicològic va augmentar les taxes d'èxit en la teràpia multicomponent. La teràpia psicològica única també va obtenir resultats positius encara que més modestos.

Conclusions

Els pacients psiquiàtrics no presenten diferències respecte a la població general amb un alt nivell de dependència en el programa de deshabitació.

Article 2

Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Psychiatric and Addicts Patients

Antonia Raich, Montse Ballbè, Gemma Nieva, Margarita Cano, Teresa Fernández, Eugeni Bruguera & Esteve Fernández

Publicat a: Substance Use & Misuse, 51:5, 649-657, DOI: 10.3109/10826084.2015.1133646

Resum

Introducció

La seguretat de la vareniclina en el tractament de la dependència de tabac ha estat qüestionada, especialment en pacients psiquiàtrics. Tanmateix, la majoria d'estudis que s'han publicat exclouen els pacients psiquiàtrics.

Objectiu

L'objectiu d'aquest treball va ser avaluar la seguretat de la vareniclina per deixar de fumar en pacients amb malalties psiquiàtriques.

Metodologia

Es tracta d'un estudi longitudinal, multicèntric. La mostra està formada de tres grups (pacients amb un trastorn psicòtic, pacients amb un trastorn per

dependència de l'alcohol i pacients addictes en programa de manteniment amb metadona). Els pacients van ser reclutats consecutivament entre setembre 2008 i juny 2009 a 11 centres. Tots els pacients van rebre un tractament estandarditzat per deixar de fumar amb vareniclina i suport psicològic. Els esdeveniments adversos del fàrmac van ser controlats a les setmanes 1, 2, 4, 6, 8 i 12 de tractament. Es va utilitzar anàlisi bivariant per analitzar les dades.

Resultats

Cap dels 90 pacients inclosos, va presentar un esdeveniment advers seriós. L'efecte advers més freqüent era boca seca (28.9%), seguit per flatulència, (27.8%), somnis anormals (27.8%), i nàusees (22%), especialment entre les setmanes 2 i 6 de tractament. Cap dels pacients va referir ideació suïcida intensa, tot i que dos van referir ideació suïcida moderada, en ambdós casos, el tractament va ser interromput. Quatre participants (4.4%) van abandonar el tractament a causa de símptomes gastrointestinals. La dosi inicial de vareniclina va ser reduïda per efectes adversos en un 25% de pacients durant l'estudi.

Conclusions

Els trastorns gastrointestinals van ser els esdeveniments adversos més freqüents en aquesta mostra de pacients psiquiàtrics. No es va observar cap exacerbació dels símptomes psiquiàtrics en cap dels pacients, pel qual podem dir que l'ús de vareniclina per deixar de fumar en pacients psiquiàtrics presenta un perfil de seguretat elevat.

Article 3

Multimodal treatment for smoking cessation with varenicline in alcoholic, methadone-maintained, and psychotic patients: one year follow-up

Antònia Raich; Cristina Pinet; Montse Ballbè; Silvia Mondón; Rosa Tejedor; Anna Arnau; Esteve Fernandez

Publicat a: TOBACCO INDUCED DISEASES. 2018 Dec 1;16.

Resum

Introducció

Nombrosos estudis han avaluat l'eficàcia i seguretat de vareniclina per deixar de fumar en la població general, alguns estudis han avaluat també la població psiquiàtrica. Tanmateix, pocs estudis han avaluat vareniclina en pacients amb altres addiccions. Aquest estudi va ser dissenyat per avaluar resultats d'un tractament multicomponent per deixar de fumar amb vareniclina en una mostra de pacients amb dependència de l'alcohol, amb un trastorn per ús de substàncies en programa de manteniment amb metadona i amb pacients amb un trastorn psicòtic.

Mètode

Es tracta d'un estudi multicèntric. La mostra està formada per pacients 1) alcohòlics en remissió, 2) pacients addictes en programa de manteniment amb metadona i 3) pacients psicòtics, disposats a deixar de fumar. Tots els participants van rebre tractament multicomponent per deixar de fumar (teràpia

psicològica més vareniclina). Els resultats de l'abstinència i els canvis en l'estat psicopatològic dels pacients van ser avaluats durant el seguiment de 12 mesos. La probabilitat d'abstinència de tabac després d'un any de tractament van ser calculats utilitzant taules de supervivència Kaplan-Meier.

Resultats

La probabilitat d'abstinència a un any era 0.225 (95% interval de confiança [CI]: 0.143-0.319). Per grups, les probabilitats eren de la següent manera: pacients amb trastorn psicòtic: 0.254 (95% CI: 0.118-0.415); alcohòlics: 0.237 (95% CI: 0.098-0.409); i pacients en manteniment amb metadona: 0.177 (95% CI: 0.065-0.335). Pacients amb intents anteriors van tenir una probabilitat més alta d'aconseguir abstinència a un any ($p < 0.01$).

Conclusions

Els resultats que es van obtenir en aquest estudi donen suport a l'ús de la teràpia multicomponent i al tractament amb vareniclina en pacients amb addicció a l'alcohol en remissió, pacients en programa de manteniment amb metadona, i pacients amb trastorns psicòtics. Els intents anteriors de deixar de fumar van ser predictius de l'èxit de cessació tabàquica en aquests pacients.

4. PUBLICACIONS

ARTICLE 1

Raich, A., Martínez-Sánchez, J. M., Marquilles, E., Rubio, L., Fu, M., & Fernández, E. Abstinencia a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar Smoking cessation after 12 months with multi-component therapy. *Adicciones*, 2015; 27(1), 37-46.

Abstinencia a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar

Smoking cessation after 12 months with multi-component therapy

ANTÒNIA RAICH*,****; JOSE MARIA MARTÍNEZ-SÁNCHEZ**,***; EMILI MARQUILLES*; LÍDIA RUBIO*; MARCELA FU**, ESTEVE FERNÁNDEZ**,****

*Unidad de Tabaquismo, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa FP. **Unidad de Control del Tabaquismo, Institut Català d'Oncologia (ICO-IDIBELL). *** Unidad de Bioestadística, Departamento de Ciencias Básicas, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès. ****Departamento de Ciencias Clínicas, Campus de Bellvitge, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

Resumen

El tabaquismo es una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes en los países desarrollados. Uno de los objetivos prioritarios de los programas de salud pública es la disminución de su prevalencia lo que implica que millones de personas dejen de fumar, sin embargo los programas de cesación a menudo tienen resultados discretos, especialmente dentro de algunos grupos de población.

El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia de un tratamiento de cesación tabáquica multicomponente realizado en una unidad de tabaquismo hospitalaria. Fue realizado en la Unidad de Tabaquismo del Hospital de Manresa, e incluyó 314 pacientes (91,4% presentaban un nivel de dependencia medio o alto). Se observó que el nivel de estudios, no convivir con fumadores, seguir la terapia multicomponente y utilizar tratamiento farmacológico son factores relevantes en el éxito al dejar de fumar. La tasa de abstinencia no se asocia con otras características como el sexo, la edad, las características del hábito tabáquico o el presentar antecedentes psiquiátricos. La combinación del tratamiento farmacológico y psicológico aumentó las tasas de éxito en la terapia multicomponente. La terapia psicológica única también obtuvo resultados positivos aunque más modestos.

Palabras clave: tratamiento multicomponente, deshabitación tabáquica, trastornos mentales, pacientes con alta dependencia.

Abstract

Smoking is one of the most important causes of morbidity and mortality in developed countries. One of the priorities of public health programs is the reduction of its prevalence, which means millions of people quit smoking, but cessation programs often have modest results, especially within some population groups. The aim of this study was to analyze the variables determining the success of a multicomponent therapy program for smoking cessation. We conducted the study in the Tobacco Unit of the Hospital of Manresa, with 314 patients (91.4% have a medium or high level dependency). We observed that education and not living with a smoker, following a multimodal program for smoking cessation with psychological therapy and pharmacological treatment are relevant factors to quit. The abstinence rate is not associated with other factors such as sex, age, and the characteristics of the smoking behavior or psychiatric history. The combination of pharmacological and psychological treatment increased success rates in multicomponent therapy. Psychological therapy only also obtained positive, through more modest results.

Key words: multimodal treatment, smoking cessation, mental disorders, heavy smokers.

Recibido: Junio 2014; Aceptado: Octubre 2014

Enviar correspondencia a:

Antònia Raich, Unidad de Tabaquismo. Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa FP. C/Dr. Llatjós, 6-8, edifici CSAM. 08243 Manresa. E-mail: araich@althaia.cat

4. PUBLICACIONS

Una de las grandes dificultades en el abordaje del tabaquismo radica en su cronicidad y los resultados limitados que obtienen los programas para dejar de fumar. Para diseñar intervenciones con el máximo nivel de eficiencia, resultan de suma importancia todos aquellos estudios que nos puedan aportar datos para analizar las condiciones y características de los tratamientos eficaces, los predictores de buenos resultados, las características de los sujetos y sus éxitos o fracasos ante un programa de tabaquismo.

Existen diferentes tipos de intervenciones para dejar de fumar: el consejo breve realizado por un profesional de la salud (se recomienda a la persona dejar de fumar), los materiales de autoayuda, la prescripción de tratamientos farmacológicos con o sin seguimiento, las intervenciones motivacionales y la terapia multicomponente (Hays, Ebbert y Sood 2009; Hays, Leischow, Lawrence y Lee 2010; Stead y Lancaster 2012). Esta última sería acaso la intervención de mayor intensidad, puesto que combina las intervenciones psicológicas y farmacológicas de eficacia demostrada. Los resultados de los tratamientos para dejar de fumar de que disponemos actualmente son modestos, ya que aquellos que han mostrado mayor eficacia consiguen alrededor de un 30-40% de abstinentes al año de tratamiento (Ranney, Melvin, Lux, McClain y Lohr, 2006) con población general.

El tratamiento farmacológico y el consejo para dejar de fumar han sido analizados ampliamente en la literatura científica: la mayoría de estudios coinciden en que aumentan las probabilidades de éxito en la cesación (PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff 2008; Silagy, Lancaster, Stead, Mant y Fowler, 2004; Wilkes 2008). Se ha puesto de manifiesto en diversos estudios que las variables sociodemográficas (sexo, nivel de estudios, nivel socioeconómico) influyen en los resultados, así como las características de la adicción tabáquica y los antecedentes de salud (Nerin, Novella, Beaumont, Cargallo, Jimenez-Muro y Marqueta, 2007; Ramon y Bruguera, 2009). Sin embargo apenas existen estudios que analicen estos aspectos en la terapia multicomponente, de la cual se ha estudiado su eficacia, pero no cómo influyen dichas características (Bauld, Bell, McCullough, Richardson y Creaves, 2010; Hays et al. 2009).

Los trastornos adictivos son entidades complejas que afectan a la conducta humana con bases fisiológicas, psicológicas y sociológicas. El abordaje integral que aporta la terapia multicomponente es el que ha mostrado mejores resultados a medio y largo plazo (PHS Guideline Update Panel 2008; Alonso-Perez, Alonso-Cardenoso, Garcia-Gonzalez, Fraile-Cobos, Lobo-Llorente y Secades-Villa, 2013; Stead y Lancaster 2005). Así pues el objetivo de este estudio fue analizar la eficacia de un tratamiento multicomponente para dejar de fumar realizado en una unidad de tabaquismo hospitalaria y cómo influían en sus resultados las características de los sujetos y de su adicción, los condicionantes sociales, los distintos tratamientos farmacológicos, así como la terapia psicológica.

Método

Diseño y sujetos

Estudio longitudinal de 314 pacientes que acudieron a la unidad de tabaquismo del Hospital de Manresa para dejar de fumar, entre enero de 2001 y diciembre de 2009. Esta unidad recibe a pacientes derivados de distintos servicios del resto del hospital o de atención primaria, donde todos ellos han recibido intervenciones breves para dejar de fumar y más del 65% de los pacientes han recibido intervenciones específicas de cesación tabáquica en las que han fracasado (realizadas por personal de enfermería especializado: desde atención primaria, unidad de cardiología, unidad de neumología y otros). Se incluyó en el estudio a todos los pacientes tratados en la unidad que siguieron la terapia multicomponente, la inclusión fue según el orden de inscripción en la lista de espera, donde permanecieron un promedio de nueve meses. Se consideró como criterio de exclusión para recibir tratamiento multicomponente, presentar una enfermedad psiquiátrica en fase aguda o un trastorno psicótico, problemas de lectoescritura u otros trastornos que dificultaran seguir la terapia. Los pacientes venían derivados de otros servicios del hospital y mayoritariamente procedían del área de Cataluña Central (Manresa y comarcas circundantes).

Procedimiento

Se realizó un seguimiento de un año a partir del momento en que dejaron o debían haber dejado de fumar, lo que supuso para los pacientes 14 meses de media de tiempo acumulado en el proceso asistencial. El 90% de los pacientes siguió la terapia multicomponente en formato grupal, tan solo el 10% la siguió en formato individual. La estructura de la terapia fue la misma en la modalidad individual o grupal. A todos los pacientes se les asignaba la modalidad grupal, y tan solo en casos excepcionales se realizaba terapia individual (pacientes embarazadas que no podían esperar el inicio de un grupo o personas con dificultades para seguir el horario grupal). La terapia fue dirigida por los mismos profesionales (psicóloga y neumólogo) a lo largo de todo el estudio.

El programa de tratamiento multicomponente integra todas aquellas estrategias que han mostrado eficacia (Alonso-Perez et al. 2014; Fiore, Jaen, Baker, Bailey, Benowitz y Curri, 2009): tratamientos psicológicos basados en técnicas conductuales, cognitivas, motivacionales y de prevención de recaídas unidos a tratamiento farmacológico mediante sustitutivos nicotínicos (Becoña y Míguez, 2008; Ranney et al. 2006), bupropión y vareniclina (Wu, Wilson, Dimoulas y Mills, 2006; Tinich y Sadler 2007; Cahill, Stevens y Lancaster 2014). La terapia multicomponente consta de 3 fases: a) "preparación", donde se trabaja psicoeducación sobre la adicción, motivación para la cesación, cambio de hábitos y monitorización del consumo con o sin reducción en seis sesiones semanales de 75 minutos; b) "cesación", donde se

instaura el tratamiento farmacológico si procede, se trabaja el afrontamiento del día de dejar de fumar (día D), del síndrome de abstinencia y del "craving", en cuatro sesiones quincenales de 60 minutos; y c) "prevención de recaídas" según el modelo de Marlatt, Curry y Gordon (1988); Baer y Marlatt (1991) en 10 sesiones mensuales de 60 minutos.

La terapia no supuso coste monetario directo para los pacientes con excepción del tratamiento farmacológico, cuyo coste iba a cargo del paciente. Todos los pacientes recibieron la misma terapia psicológica y la asignación a un tipo de tratamiento farmacológico u otro se hizo en función de criterios clínicos, teniendo en cuenta en cada momento el tratamiento que más podía beneficiar al paciente en función de la disponibilidad, las experiencias previas, los antecedentes personales de salud y las interacciones farmacológicas con otros tratamientos que realizase en aquel momento. Algunos pacientes decidieron no realizar tratamiento, así mismo se han incluido en este grupo a los pacientes que no lo realizaron por que abandonaron el programa antes de iniciarlo (n=69).

Los pacientes que abandonaron el tratamiento continuaron en el estudio y fueron localizados telefónicamente y/o personalmente para obtener los datos de seguimiento del estudio. La distribución de los pacientes en las distintas modalidades de tratamiento y la supervivencia hasta los 12 meses de seguimiento se describe con detalle en la figura 1.

La información sobre las variables sociodemográficas, antecedentes de salud y características del tabaquismo se obtuvieron en la primera visita (que se realizó siempre de forma individual) a partir de la entrevista con el paciente y de los datos que constaban en la historia clínica unificada del hospital. La información sobre evolución y fármacos utilizados se recogió al primer, tercer, sexto y duodécimo mes

después del día D. Todos los pacientes fueron contactados en persona en la consulta o telefónicamente para el seguimiento (meses uno, tres, seis y 12) y se registró toda la información. A todos los pacientes que manifestaron mantenerse abstinentes se les citó para realizar una cooximetría.

Instrumentos

Se utilizó como medida objetiva de abstinencia el nivel de monóxido de carbono (CO) en aire espirado medido mediante cooximetría (abstinente si CO≤6ppm) (Middleton y Morice, 2000) realizada mediante un cooxímetro (Bedfont Pico Smokerlyzer®).

Para el análisis de datos se trabajó con las variables sexo, edad, nivel de estudios, convivencia con fumadores, profesión, número de cigarrillos fumados diariamente, años fumando, grado de dependencia según Test de Fagerström (dependencia baja ≤4; media=5; alta ≥6), antecedentes psiquiátricos (sí/no), terapia multicomponente (sí/no), tratamiento (farmacológico sí/no), y fármaco utilizado para dejar de fumar.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran como valor absoluto y frecuencia relativa. Las variables continuas se muestran con la media y la desviación estándar. Se calculó la incidencia acumulada de abstinencia global y según programa multicomponente a 1, 3, 6 y 12 meses junto a su intervalo de confianza del 95%. Las variables asociadas con la recaída a los 12 meses fueron examinadas utilizando modelos de regresión logística bivariantes y multivariantes. En el modelo de regresión logística multivariante se introdujeron las covariables significativas en el análisis bivalente o con evidencia sobre su asociación. Se empleó una estrategia de exclusión

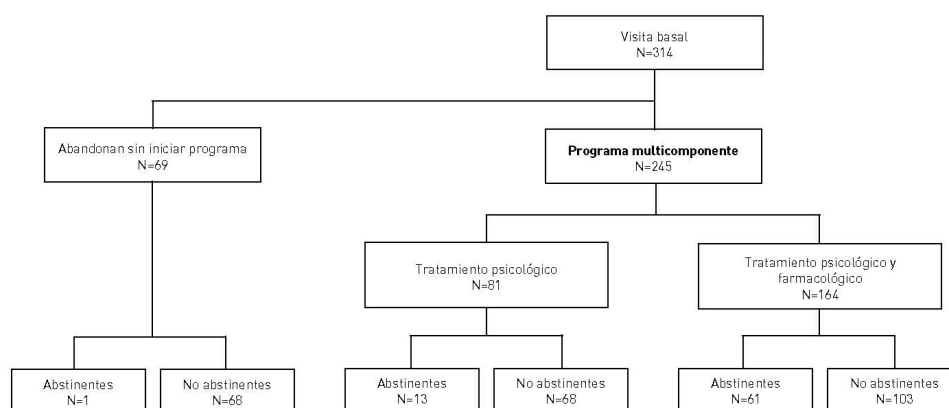


Figura 1. Flujo de pacientes

Abstinència a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar

escalonada controlada por el investigador. Se calcularon las *odds ratio* crudas y ajustadas (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El nivel de significación estadística fue del 5% bilateral ($p < 0,05$).

Para el análisis estadístico se emplearon los programas IBM® SPSS® Statistics para Windows v.22 (IBM Corporation, Armonk, New York, EEUU) y Stata® v.10 (StataCorp LP, College Station, Texas, EEUU).

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 48,5 años, el 61,8% fueron hombres, el 61,9% tenía estudios primarios y el 32,6% eran trabajadores cualificados. Según las características del consumo de tabaco el 50,3% convivía en su domicilio con fumadores, el 34,4% llevaba más de 35 años fumando, el 48,2% de los pacientes fumaba 21 o más cigarrillos diarios, el 68,8% tenían una dependencia alta (puntuación ≥ 6) a la nicotina según el test de Fagerström. Un 57,1% habían realizado anteriormente dos o más intentos de dejar de fumar. El 85% de los pacientes venían derivados de otros servicios hospitalarios donde eran tratados por otras enfermedades asociadas al consumo de tabaco y el 58% tenían antecedentes psiquiátricos (Tabla 1).

Del total de 314 pacientes, se incluyeron todos los que durante el periodo de tiempo estudiado se apuntaron en lista de espera y acudieron a la primera visita cuando fueron citados; de éstos, 69 abandonaron el programa antes de iniciar la primera sesión de terapia multicomponente, los 245 restantes iniciaron la terapia multicomponente (Figura 1). De 245 pacientes 81 no siguieron tratamiento farmacológico, por decisión del paciente o de los facultativos ($n=29$), o porque abandonaron la terapia antes de completar la primera fase ($n=52$).

La abstinencia total de la muestra fue de 50,3% al mes de seguimiento, de 38,5% a los tres meses, de 29,0% a los seis meses y del 23,9% a los 12 meses. Los pacientes que realizaron tratamiento psicológico y farmacológico obtuvieron las

tasas de abstinencia más elevadas en todos los periodos de seguimiento, mostrando una tasa de abstinencia a los doce meses del 37,2%, seguidos de los que realizaron sólo terapia psicológica con una tasa de abstinencia del 16% y los que no realizaron ningún tratamiento 1,4% (Tabla 2).

En el análisis bivariado, el sexo, la edad, los años fumando, la dependencia según el test de Fagerström y la presencia de antecedentes psiquiátricos, no se presentaron como

Tabla 1.
Características basales de los participantes ($n=314$)

	n(%)
Edad [media [desviación estándar]]	48,5±12,1
Sexo	
Hombre	194 (61,8)
Mujer	120 (38,2)
Estudios	
Primarios	192 (61,9)
Secundarios	63 (20,3)
Universitarios	55 (17,7)
Convivencia con fumadores	
No	156 (49,7)
Sí	158 (50,3)
Años fumando	
≤ 20	68 (21,7)
21-35	138 (43,9)
> 35	108 (34,4)
Test de Fagerström	
< 4 Bajo	27 (8,6)
4-5 Medio	71 (22,6)
≥ 6 Alto	216 (68,8)
Antecedentes Psiquiátricos	
No	132 (42,0)
Sí	182 (58,0)
Programa multicomponente	
No tratamiento psicológico ni farmacológico	69 (22,0)
Tratamiento psicológico	81 (25,8)
Tratamiento psicológico y farmacológico	164 (52,2)
Tratamiento sustitutivo con nicotina	84 (51,2)
Bupropión	30 (18,3)
Vareniclina	50 (30,5)

Tabla 2.
Abstinencia global y según programa multicomponente a 1, 3, 6 y 12 meses.

	n	1 mes ^a	3 meses ^a	6 meses ^a	12 meses ^a
Global	314	50,3 (44,6-56,0)	38,5 (33,1-44,2)	29,0 (24,0-34,3)	23,9 (19,3-29,0)
Según programa multicomponente					
No tratamiento psicológico ni farmacológico	69	2,9 (0,4-10,1)	1,4 (0,04-7,8)	1,4 (0,04-7,8)	1,4 (0,04-7,8)
Tratamiento psicológico	81	27,2 (17,9-38,2)	23,5 (14,8-24,2)	16,0 (8,8-25,9)	16,0 (8,8-25,9)
Tratamiento psicológico y farmacológico	164	81,7 (74,9-87,3)	61,6 (53,7-69,1)	47,0 (39,1-54,9)	37,2 (29,8-45,1)
Tratamiento sustitutivo con nicotina	84	83,3 (73,6-90,6)	61,9 (50,7-72,3)	50,0 (38,9-61,1)	44,0 (33,2-55,3)
Bupropión	30	83,3 (65,3-94,4)	70,0 (50,6-85,3)	50,0 (31,3-68,7)	36,7 (19,9-53,9)
Vareniclina	50	78,0 (64,0-88,5)	56,0 (41,3-70,0)	40,0 (26,4-54,8)	26,0 (14,6-40,3)

^a% [Intervalo de Confianza del 95%]

4. PUBLICACIONS

Antònia Raich, Jose Maria Martínez-Sánchez, Emili Marquilles, Lúcia Rubio, Marcela Fu y Esteve Fernández

Tabla 3.
Factores de riesgo de recaída a los 12 meses. Análisis bivariante.

	Abstinentes ^a n=75	Recaídas ^a n=239	OR cruda (IC95%)	p-valor
Edad [media [desviación estándar]]	50,7±[12,0]	47,8±[12,0]	0,98 (0,96-1,00)	0,068
Sexo				
Hombre	51 (26,3)	143 (73,7)	1 ^b	
Mujer	24 (20,0)	96 (80,0)	1,43 (0,82-2,47)	0,205
Estudios				
Primarios	35 (18,2)	157 (81,8)	1 ^b	
Secundarios	23 (36,5)	40 (63,5)	0,39 (0,21-0,73)	0,003
Universitarios	16 (29,1)	39 (70,9)	0,54 (0,27-1,08)	0,082
Convivencia con fumadores				
No	47 (30,1)	109 (69,9)	1 ^b	
Sí	28 (17,7)	130 (82,3)	2,00 (1,18-3,41)	0,011
Años fumando				
> 35	32 (29,6)	76 (70,4)	1 ^b	
21-35	31 (22,5)	107 (77,5)	1,45 (0,82-2,58)	0,202
≤ 20	12 (17,6)	56 (82,4)	1,96 (0,93-4,15)	0,077
Test de Fagerström				
<4 Bajo	7 (25,9)	20 (74,1)	1 ^b	
4-5 Medio	24 (33,8)	47 (66,2)	0,68 (0,25-1,85)	0,455
≥ 6 Alto	44 (20,4)	172 (79,6)	1,37 (0,54-3,44)	0,505
Antecedentes Psiquiátricos				
No	36 (27,3)	96 (72,7)	1 ^b	
Sí	39 (21,4)	143 (78,6)	1,38 (0,82-2,32)	0,231
Programa multicomponente				
No tratamiento psicológico ni farmacológico	1 (1,4)	68 (98,6)	1 ^b	
Tratamiento psicológico	13 (16,0)	68 (84,0)	0,08 (0,01-0,60)	0,015
Tratamiento psicológico y farmacológico	61 (37,2)	103 (62,8)	0,02 (0,003-0,18)	<0,001
Tratamiento sustitutivo con nicotina	37 (44,0)	47 (56,0)	1 ^b	
Bupropión	11 (36,7)	19 (63,3)	1,36 (0,58-3,21)	0,483
Vareniclina	13 (26,0)	37 (74,0)	2,24 (1,04-4,81)	0,039

^a Número de individuos (% de fila). ^b Categoría de referencia.
OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

factores de riesgo de recaída. Se observó una tendencia a la significación con mayor tasa de recaída en los pacientes más jóvenes OR 0,98, y en los que llevan 20 años o menos fumando (OR 1,96). Tener estudios secundarios, no convivir con fumadores y realizar terapia multicomponente con tratamiento psicológico solo o psicológico y farmacológico se muestran como predictores de éxito ($p < 0,05$). Respecto a los tratamientos farmacológicos, el tratamiento sustitutivo con nicotina se muestra como mejor predictor de éxito en el tratamiento, con diferencias significativas respecto a vareniclina, aunque no respecto a bupropión (Tabla 3).

En el análisis multivariante se mantienen como factores protectores para la recaída el tener un nivel de estudios secundarios o universitarios, no convivir con fumadores y realizar algún tipo de tratamiento para la deshabituación tabáquica, sea sólo psicológico o psicológico más farmacológico (Tabla 4).

Tabla 4.
Factores de riesgo de recaída a los 12 meses.
Análisis multivariante.

	OR ajustada (IC95%)	p-valor
Edad	0,98 (0,96-1,01)	0,169
Sexo		
Hombre	1 ^b	
Mujer	1,36 (0,69-2,66)	0,371
Estudios		
Primarios	1 ^b	
Secundarios	0,36 (0,18-0,73)	0,005
Universitarios	0,41 (0,19-0,89)	0,024
Convivencia con fumadores		
No	1 ^b	
Sí	2,03 (1,12-3,68)	0,020
Programa multicomponente		
No tratamiento psicológico ni farmacológico	1 ^b	
Tratamiento psicológico	0,06 (0,01-0,51)	0,010
Tratamiento psicológico y farmacológico	0,02 (0,003-0,17)	<0,001

^b OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Discusión

Mediante una intervención multicomponente para dejar de fumar, 1 de cada 4 fumadores con un alto nivel de dependencia se mantiene abstinentes a los 12 meses. Estos resultados son independientes del sexo, la edad, los antecedentes psiquiátricos o las características del tabaquismo. En cambio los factores sociales como el nivel de estudios o convivir con fumadores sí que influyen en los resultados con esta modalidad de terapia. Así mismo el realizar la terapia multicomponente con o sin tratamiento farmacológico aumenta claramente las posibilidades de éxito aunque los pacientes que realizan además tratamiento farmacológico obtienen las mejores tasas de abstinencia.

Los resultados obtenidos en este estudio plantean diversas cuestiones. Algunos de los resultados difieren de lo que han mostrado estudios previos. Así, las tasas de abstinencia son algo menores de lo esperable para una terapia de alta intensidad; y aspectos como el género o los antecedentes psiquiátricos que en la mayoría de estudios inciden en el éxito del tratamiento (Fernández, García, Schiaffino, Borràs, Nebot y Segura, 2001; Nerín et al. 2007; Perkins y Scott, 2008; Piper et al. 2010) no muestran, en cambio, diferencias en nuestro estudio.

Estas tasas de abstinencia algo inferiores en relación a otros estudios (Becoña y Vazquez, 1998; Nerín et al. 2007) podrían ser debidas a que no son pacientes reclutados entre la población general, sino altamente seleccionados al realizarse el estudio en una unidad de tabaquismo especializada: se trata de pacientes con fracasos en intentos previos para dejar de fumar, con un nivel de dependencia tabáquica muy alta derivados desde distintos servicios del hospital por presentar patología asociada al tabaquismo, considerados en algunos estudios como fumadores recalcitrantes (Wilson, Wakefield, Owen y Roberts, 1992). Los resultados además han sido analizados "con intención de tratar", lo cual dificulta la comparación con estudios previos que excluyen a los pacientes que abandonaron después de la primera visita.

No hemos encontrado diferencias entre hombres y mujeres en ninguna etapa de seguimiento ni al final del tratamiento. Aunque algunos estudios previos hablan de diferencias de género (Bjornson et al. 1995) en las tasas de éxito en dejar de fumar, estudios más recientes en poblaciones que se hallan en fase IV de la epidemia tabáquica no muestran diferencias (Villalbí, Rodríguez-Sanz, Villegas, Borrell, 2009; Wilson et al. 1992). La ausencia de diferencias de género en nuestro estudio podría ser debida a esto o bien a la intervención psicológica intensiva que supone la terapia multicomponente. Aunque algunos estudios encuentran mayor índice de recaídas en las mujeres (Heatherton, Kozlowsky, Frecker y Fagerstrom, 1991), otros hablan de una mejora importante de los resultados en las mujeres cuando se añade terapia psicológica al tratamiento farmacológico (Nerín y Jané, 2007) aunque éste es un aspecto que requeriría más investigaciones.

El nivel de estudios se asocia al éxito de la terapia, como ya han demostrado diversos estudios (Fernández et al. 2001; Piper et al. 2010), sin que el hecho de realizar terapia multicomponente disminuya el peso de esta variable. En el análisis univariante observamos que tan solo es significativo tener estudios secundarios y no alcanza la significación estadística tener estudios universitarios, que sí resulta significativo en el análisis multivariante. Ello es debido probablemente a que en el subgrupo con estudios universitarios hay mayor proporción de personas jóvenes en los que ya veíamos una tendencia mayor a la recaída, por ello cuando se ajusta por edad resulta significativa también tener estudios universitarios. Así pues el nivel de estudios es significativo como predictivo de éxito en la terapia multicomponente. Teniendo en cuenta que diversos estudios muestran como las personas con niveles de formación más elevados responden mejor a las terapias psicológicas del tipo que sean (Haustein, 2004; Piper et al. 2010; Siahpush, McNeill, Borland y Fong, 2006), todo ello reforzaría la hipótesis de que los aspectos psicológicos tienen un papel relevante en la deshabitación tabáquica (Likura, 2010).

El nivel profesional también fue analizado aunque sólo mostró diferencias significativas durante el primer mes y el sexto mes, pero no a los doce meses de seguimiento. El nivel de estudios es estable en adultos mientras que la variable profesión puede presentar una inestabilidad importante en la vida (Belleudi et al. 2006), lo cual explicaría que la primera presente una mayor significación y unos resultados más robustos que la segunda, como ya han mostrado también los estudios citados anteriormente (Fernández et al. 2006; Yanez, Leiva, Gorreto, Estela, Tejera y Torrent, 2013).

El nivel de dependencia mostró diferencias en los resultados, como ya se observó en estudios previos (Baer y Marlatt, 1991; Fernández et al. 1998), aunque estas diferencias sólo fueron significativas al mes y a los tres meses de seguimiento. Ello es debido probablemente al efecto del tratamiento farmacológico. El test de Fagerström es un buen indicador del nivel de dependencia física del fumador, pero no es fiable para medir la dependencia psicológica (Nerín et al. 2007). Las personas con un alto nivel de dependencia física son las que más se benefician del tratamiento farmacológico (De Leon, Diaz, Bevona, Gurpegui, Jurado, Gonzalez-Pinto, 2003). Sin embargo a medio y largo plazo, cuando finaliza el tratamiento farmacológico, lo que puede estar determinando las recaídas no es tanto el nivel de dependencia física sino no la dependencia psicológica y la capacidad de desarrollar estrategias de prevención de recaídas (Hajek, Stead, West, Jarvis, Hartmann-Boyce y Lancaster, 2013; Siahpush et al. 2006).

La mayoría de estudios existentes con pacientes psiquiátrico (Killen et al. 2008) han mostrado más dificultades para conseguir dejar de fumar y un mayor número de recaídas de estos pacientes. En nuestro estudio, sin embargo, no se aprecian estas diferencias. Distintos factores podrían explicarlo:

Antònia Raich, Jose Maria Martínez-Sánchez, Emili Marquilles, Lidia Rubio, Marcela Fu y Esteve Fernández

en primer lugar, el concepto amplio que se ha considerado como antecedente psiquiátrico en este estudio, puesto que consideramos como tal a cualquier paciente que hubiese presentado en algún momento de su vida un diagnóstico psiquiátrico y recibido tratamiento, es decir, trastornos con un margen amplio de gravedad. En segundo lugar el hecho de que se excluyan directamente a los pacientes con esquizofrenia o trastornos psicóticos graves. Aunque quizás lo más relevante es el marco donde se desarrolla el tratamiento de tabaquismo, puesto que la unidad de tabaquismo donde se realiza el programa forma parte del servicio de salud mental del hospital donde el paciente realiza seguimiento psiquiátrico. Pensamos que esto podría haber incidido en una mayor adscripción al tratamiento y a las sesiones así como a una mejor monitorización y ajuste del tratamiento psiquiátrico en función de su evolución en la cesación tabáquica, facilitada por la coordinación entre los profesionales de la unidad de tabaquismo y de salud mental. Otros estudios en medios similares sí han mostrado una mayor tasa de cesación en estos pacientes (Cepeda-Benito et al. 2004; Fagerstrom y Aubin, 2009). Por último es razonable pensar que el tratamiento intensivo que supone la terapia multicomponente mejora los resultados de estos pacientes como ya apuntan algunos autores (Brown et al. 2001; Himelhoch y Daumit, 2003).

En este estudio la terapia multicomponente con o sin tratamiento farmacológico mejora los resultados de la abstinencia al año de tratamiento. Si nos centramos en los 81 pacientes que optaron por realizar únicamente tratamiento psicológico, observamos una tasa de cesación tabáquica importante que nos muestran el efecto de la terapia psicológica por sí misma aunque no venga reforzada con tratamiento farmacológico, como ya han mostrado diversos estudios (Killen et al. 2008). Puesto que los datos están analizados con intención de tratar, entre los 81 pacientes que realizaron la terapia sin tratamiento farmacológico se hallan también pacientes que abandonaron durante la primera fase del tratamiento, con lo cual pueden estar infraestimando los resultados reales de la terapia psicológica sin tratamiento farmacológico. Si nos fijamos en las diferencias entre abstinencia a un mes y a doce meses, podemos ver que el grupo de sólo tratamiento psicológico pierde un 11% de sujetos que recaen, mientras que el grupo de tratamiento psicológico y farmacológico pierde un 44% de sujetos. Esto nos lleva a pensar que los sujetos que consiguen la abstinencia el primer mes sin tratamiento farmacológico son más ávidos a mantenerla que los que la consiguen con la ayuda de tratamiento farmacológico, aunque sería necesario realizar más estudios con diseño experimental para poder confirmar esta hipótesis.

Respecto a los tratamientos farmacológicos, observamos que todos ellos tienen un papel importante en todas las fases del proceso (Hajek, Stead, West, Jarvis, Hartmann-Boyce y Lancaster, 2013; Tinich y Sadler, 2007). Los resultados sugieren que el tratamiento farmacológico aumenta las posibilidades de conseguir la cesación tabáquica los primeros

tres meses y una vez se consigue un periodo de abstinencia, aumenta de forma importante la probabilidad de mantenerse abstinentes a medio y largo plazo (PHS Guideline Update Panel 2008). Un estudio con un diseño experimental con pacientes de características similares a los nuestros mostraba que seguir terapia psicológica después del tercer mes sin fumar es eficaz para el mantenimiento de la abstinencia (Hajek et al. 2013). Así mismo existen diversos estudios de revisión que muestran cómo la terapia grupal, la terapia cognitivo-conductual y las intervenciones con un seguimiento intensivo son más eficaces a largo plazo (Bauld et al. 2010; Hall, Humfleet, Muñoz, Reus, Robbins, Prochaska, 2009).

Hemos observado una clara ventaja de la terapia sustitutiva con nicotina frente a vareniclina. Dado que se trata de un estudio descriptivo se debe tener en cuenta que pueden existir sesgos debidos a la selección de las opciones farmacológicas ya que no se asignaron aleatoriamente. Por ello no podemos derivar conclusiones causales propias de un estudio con diseño experimental. Estas diferencias podrían ser debidas a que una mayor eficacia de vareniclina para reducir los síntomas de "craving" (Stapleton et al. 2008) dificultaría el aprendizaje de estrategias de afrontamiento del "craving" por parte de estos pacientes. Por ello, al finalizar el tratamiento farmacológico observamos una mayor tasa de recaída. Puesto que se trata de pacientes con importantes dificultades para dejar de fumar, podría ser que fuesen debidas a poca capacidad para aplicar estrategias de prevención de recaídas. Si fuese así la terapia sustitutiva con nicotina se perfilaría como el tratamiento farmacológico más adecuado para intervenciones con terapia multicomponente con este tipo de pacientes, mientras que la vareniclina sería más adecuada para los pacientes que no tienen fracasos previos en dejar de fumar, que no realizarán seguimiento después del tratamiento farmacológico, o con los que no han seguido tratamiento psicológico, aunque esta hipótesis tendría que ser contrastada con estudios adecuados.

Sería interesante analizar la adherencia a la terapia en función de las características de los sujetos que completan el tratamiento, puesto que ello nos aportaría información sobre predictores de adherencia a la terapia multicomponente y ayudaría a plantear posibles aspectos a mejorar para aumentarla.

La principal limitación del estudio es la dimensión temporal. El hecho de que la muestra sea recogida durante un largo periodo de tiempo (9 años) hace que variables socioculturales (cambios legislativos respecto a la prohibición de fumar en espacios públicos, modificaciones en la percepción de riesgo frente al tabaquismo por parte de la sociedad, por ejemplo) puedan estar produciendo un efecto que no tenemos controlado. Así podría ser que la ley de control del tabaco de 2005 tenga cierta influencia sobre la motivación de los fumadores para dejar de fumar. Aunque por otro lado, el hecho de tratarse de fumadores con unas características homogéneas (nivel de dependencia alto, muchos

4. PUBLICACIONS

Abstinencia a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar

de ellos con patologías previas, varios intentos de cesación) aporta elementos de corrección y hace que este aspecto no influya tanto en los resultados como lo haría si tuviéramos un estudio realizado en población general. Otra limitación es no tener registrada la fecha exacta de recaída del paciente, puesto que ello nos impide saber si recaen en el consumo de tabaco y por ello abandonan el programa o primero abandonan el programa y esto facilita la recaída.

Una ventaja del estudio es el hecho de utilizar la cooximetría para confirmar la abstinencia, puesto que da mucha más validez a los resultados que la mera información reportada por el paciente.

El ámbito geográfico restringido podría parecer una limitación, puesto que toda la muestra está recogida en la misma unidad de tabaquismo, que atiende a un tipo de población con unas determinadas características socio-culturales y con una organización sanitaria concreta, lo que podría restar valor de generalización de los resultados. Sin embargo, se trata de una muestra de población heterogénea en cuanto a características socioculturales, ya que en ella está representada tanto población de ámbito rural como urbana: Manresa es una ciudad de más de setenta mil habitantes, incluida en la tercera corona del área metropolitana de Barcelona, con una cultura urbana, mientras que otra parte de la muestra procede de las comarcas de la Cataluña Central con un entorno socioeconómico mayoritariamente rural.

El hecho de tratarse de un estudio clínico en un entorno natural real, en que se busca el tratamiento más adecuado según las características del paciente y el análisis de los datos con intención de tratar son aspectos relevantes de este estudio ya que aportan información que complementa los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en condiciones ideales (Brown et al. 2001; Carrison y Dugan, 2009; Tinich et al. 2007). Por ello creemos que este estudio permite obtener datos sobre la efectividad de la terapia multicomponente en el ámbito clínico, con fumadores importantes y en un entorno natural real.

Los resultados obtenidos en este estudio nos muestran cómo la terapia multicomponente facilita la cesación tabáquica al mes, tres meses, seis meses y doce meses. Características socio-ambientales como el nivel de estudios y no convivir con fumadores predijeron el éxito en la cesación tabáquica con terapia multicomponente, no en cambio otras variables como el sexo, las características del consumo de tabaco o el tener antecedentes personales psiquiátricos. La combinación del tratamiento farmacológico y psicológico aumentó las tasas de éxito en la terapia multicomponente y la terapia psicológica única también obtuvo resultados positivos, aunque más modestos. A la luz de estos resultados, que necesitan confirmación mediante estudios experimentales que tengan un mayor control sobre otros posibles determinantes del abandono y éxito de la terapia, cabría considerar la aplicación de forma más generalizada de este tipo de terapia, especialmente con fumadores importantes o recalcitrantes.

Agradecimientos

A Anna Arnau, Rosa Cobacho, Joan Taberner y Alejandro Cella por su ayuda en diferentes fases del estudio.

Antònia Raich, Jose M. Martínez-Sánchez y Esteve Fernández cuentan con financiación del Instituto de Salud Carlos III (RETICC, beca RD12/0036/0053) y del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 192).

Este trabajo ha recibido el XVI Premi del Bages de Ciències Mèdiques, que otorgan la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya filial del Bages y el Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses

Referencias

- Alonso-Pérez, F., Alonso-Cardenoso, C., García-González, J. V., Fraile-Cobos, J. M., Lobo-Llorente, N., y Secades-Villa, R. (2014). Effectiveness of a multicomponent smoking cessation intervention in primary care. *Gaceta Sanitaria*, 28, 222-224.
- Baer J. S., y Marlatt G. A. (1991). Maintenance of smoking cessation. *Clinics in Chest Medicine*, 12, 793-800.
- Bauld, L., Bell, K., McCullough, L., Richardson, L., y Greaves, L. (2010). The effectiveness of NHS smoking cessation services: a systematic review. *Journal of Public Health*, 32, 71-82.
- Becoña E., y Vazquez F. L. (1998). The course of relapse across 36 months for smokers from a smoking-cessation program. *Psychological Reports*, 82:143-146.
- Becoña, E., y Míguez, M. C. (2008). Group behavior therapy for smoking cessation. *Journal of Groups in Addiction & Recovery*, 3, 63-78.
- Belleudi, V., Bargagli, A. M., Davoli, M., Di Pucchio, A., Pacifici, R., Pizzi, E., ... Perucci, C. A. (2006). Characteristics and effectiveness of smoking cessation programs in Italy. Results of a multicentric longitudinal study. *Epidemiologia e Prevenzione*, 31, 148-157.
- Bjornson, W., Rand, C., Connett, J. E., Lindgren, P., Nides, M., Pope, F., ... O'Hara, P. (1995). Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *American Journal of Public Health*, 85, 223-230.
- Brown, R. A., Kahler, C. W., Niaura, R., Abrams, D. B., Sales, S. D., Ramsey, S. E., ... Miller, I. W. (2001). Cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, 471-480.
- Cahill, K., Stevens, S., y Lancaster, T. (2014). Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA*, 311, 193-194.
- Cepeda-Benito, A., Reynoso, J. T., y Erath, S. (2004). Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and

- women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 712-722.
- de Leon, J., Diaz, F. J., Becona, E., Gurpegui, M., Jurado, D., y Gonzalez-Pinto, A. (2003). Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addictive Behaviors*, 28, 1481-1486.
- Fagerström, K., y Aubin, H. J. (2009). Management of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. *Current Medical Research and Opinion*, 25, 511-518.
- Fernández, E., Carné, J., Schiaffino, A., Borràs, J., Saltó, E., Tresserras, R., ... Segura, A. (1998). Determinants of quitting smoking in Catalonia, Spain. *Gaceta Sanitaria*, 13, 353-360.
- Fernandez, E., Garcia, M., Schiaffino, A., Borràs, J. M., Nebot, M., y Segura, A. (2001). Smoking initiation and cessation by gender and educational level in Catalonia, Spain. *Preventive Medicine*, 32, 218-223.
- Fernández, E., Schiaffino, A., Borrell, C., Benach, J., Ariza, C., Ramon, J. M., ... Kunst, A. (2006). Social class, education, and smoking cessation: long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine & Tobacco Research*, 8, 29-36.
- Fiore, M. C., Jaén, C. R., Baker, T. B., Bailey, W. C., Benowitz, N. L., y Curry, S. J. (2009). Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; May 2008.
- Garrison, G. D., y Dugan, S. E. (2009). Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clinical Therapeutics*, 31, 463-491.
- Hajek, P., Stead, L. F., West, R., Jarvis, M., Hartmann-Boyce, J., y Lancaster, T. (2013). Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 8.
- Hall, S. M., Humfleet, G. L., Muñoz, R. F., Reus, V. I., Robbins, J. A., y Prochaska, J. J. (2009). Extended treatment of older cigarette smokers. *Addiction*, 104, 1043-1052.
- Haustein, K. O. (2004). Smoking and low socio-economic status. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 67, 630-637.
- Hays, J. T., Ebbert, J. O., y Sood, A. (2009). Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline. In *Mayo Clinic Proceedings*, 84, 730-736.
- Hays, J. T., Leischow, S. J., Lawrence, D., y Lee, T. C. (2010). Adherence to treatment for tobacco dependence: Association with smoking abstinence and predictors of adherence. *Nicotine & Tobacco Research*, 12, 574-581.
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., y Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86, 1119-1127.
- Himelhoch, S., y Daumit, G. (2003). To whom do psychiatrists offer smoking-cessation counseling?. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2228-2230.
- Killen, J. D., Fortmann, S. P., Schatzberg, A. F., Arredondo, C., Murphy, G., Hayward, C., ... Pandurangi, M. (2008). Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. *Addiction*, 103, 1381-1390.
- Likura, Y. (2010). Classification of OCD in terms of response to behavior therapy, manner of onset, and course of symptoms. *Seishin Shinkeigaku Zasshi=Psychiatry et Neurologia Japonica*, 113, 28-35.
- Marlatt, G. A., Curry, S., y Gordon, J. R. (1988). A longitudinal analysis of unaided smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 715-720.
- Middleton, E. T., & Morice, A. H. (2000). Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *CHEST Journal*, 117, 758-763.
- Nerín I. y Jané M. (2007). Libro blanco sobre mujeres y tabaco. Comité Nacional para la prevención del Tabaquismo. Zaragoza: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Nerín I., Novella P., Beamonte A., Gargallo P., Jimenez-Muro A. y Marqueta A. (2007) Results of smoking cessation therapy in a specialist unit. *Archives of Bronconeumology*, 43, 669-673.
- Perkins, K. A., y Scott, J. (2008). Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine & Tobacco Research*, 10, 1245-1251.
- PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: (2008) update U.S. public health service clinical practice guideline executive summary. *Respiratory Care*, 53, 1217-1222.
- Piper, M. E., Cook, J. W., Schlam, T. R., Jorenby, D. E., Smith, S. S., Bolt, D. M., y Loh, W. Y. (2010). Gender, race, and education differences in abstinence rates among participants in two randomized smoking cessation trials. *Nicotine & Tobacco Research*, 12, 647-657.
- Ramon, J. M., y Bruguera, E. (2009). Real world study to evaluate the effectiveness of varenicline and cognitive-behavioural interventions for smoking cessation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6, 1530-1538.
- Ranney, L., Melvin, C., Lux, L., McClain, E., y Lohr, K. N. (2006). Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Annals of Internal Medicine*, 145, 845-856.
- Siahpush, M., McNeill, A., Borland, R., y Fong, G. T. (2006). Socioeconomic variations in nicotine dependence, self-efficacy, and intention to quit across four countries: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tobacco Control*, 15(suppl 3), iii71-iii75.
- Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant, D., y Fowler, G. (2004). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD000146.
- Stead, L. F., y Lancaster, T. (2005). Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Review*, 2, CD001292.

Abstinència a los 12 meses de un programa multicomponente para dejar de fumar


- Stead, L. F., y Lancaster, T. (2012). Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 12, CD009670.
- Stapleton, J. A., Watson, L., Spirling, L. I., Smith, R., Milbrandt, A., Ratcliffe, M., y 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.
- Tinich, C., y Sadler, C. (2007). What strategies have you found to be effective in helping patients to stop smoking?. *ONS Connect*, 22, 14.
- Villalbí, J. R., Rodríguez-Sanz, M., Villegas, R., y Borrell, C. (2009). Changes in the population smoking patterns: Barcelona, 1983-2006. *Medicina Clínica*, 132, 414-419.
- Wilkes, S. (2008). The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 3, 45-53.
- Wilson, D., Wakefield, M., Owen, N., y Roberts, L. (1992). Characteristics of heavy smokers. *Preventive Medicine*, 21, 311-319.
- Wu, P., Wilson, K., Dimoulas, P., y Mills, E. J. (2006). Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 6, 300.
- Yáñez, A., Leiva, A., Gorreto, L., Estela, A., Tejera, E., y Torrent, M. (2013). El instituto, la familia y el tabaquismo en adolescentes. *Adicciones*, 25, 253-259.

ARTICLE 2

Raich, A., Ballbè, M., Nieva, G., Cano, M., Fernández, T., Bruguera, E., & Fernández, E. Safety of varenicline for smoking cessation in psychiatric and addicts patients. *Substance use & misuse*, 2016; 51(5), 649-657.

ORIGINAL ARTICLE

Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Psychiatric and Addicts Patients

Antonia Raich ^{a,b,c}, Montse Ballbè^{b,d}, Gemma Nieva^e, Margarita Cano^f, Teresa Fernández^f, Eugeni Bruguera^e, and Esteve Fernández ^{b,c}

^aMental Health Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitària, Manresa, Spain; ^bTobacco Control Unit, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet, Spain (ICO-IDIBELL); ^cDepartment of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^dAlcoholology and Psychiatry Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ^ePsychiatry Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, Spain; ^fMental Health and Addictions Department, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

ABSTRACT

The safety of varenicline in the treatment of tobacco dependence has been questioned, in psychiatric patients. However, most published studies have not included psychiatric patients. *Objective:* Assess the safety of varenicline for smoking cessation in patients with psychiatric disorders. *Methods:* This is a prospective, longitudinal, multicenter study. The sample is composed of three groups (patients with psychotic disorder, patients with alcohol dependence disorder and patients addicts in methadone maintenance treatment). Patients were recruited consecutively between September 2008 and June 2009 from 11 centers. All patients received a standardized smoking cessation program with varenicline and psychological support. Adverse events of the drug were monitored at weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 12 of treatment. Bivariate analysis has been used. *Results:* None of the 90 patients included, presented a serious adverse event. The most frequent adverse effect was dry mouth (28.9%), followed by the presence of flatulence (27.8%), abnormal dreams (27.8%), and nausea (22%), especially between weeks 2 and 6 of treatment. None of the patients referred intense suicidal ideation, although two referred to moderate suicidal ideation, which was solved in one case and in the other, treatment was discontinued. Four participants (4.4%) abandoned treatment because of gastrointestinal symptoms. The initial dose of varenicline was reduced in 25% of patients during the study. *Conclusions:* Gastrointestinal adverse events are the most incident in this sample of psychiatric patients and no exacerbation of psychiatric symptoms was detected, thus indicating a good safety record for varenicline use for smoking cessation in psychiatric patients.

KEYWORDS

Smoking cessation; psychotic disorder; alcohol dependence; methadone treatment; varenicline

Nicotine dependence is the most prevalent substance-related disorder in subjects affected with mental diseases and addictions (Hitsman et al., 2009; Kalman et al., 2005; Lasser et al., 2000). Tobacco consumption negatively affects the morbidity and mortality of these patients (Colton & Manderscheid, 2006). Individuals with psychiatric disorders have great difficulty to quit smoking and success rates are very low (Tobacco Use and Dependence Guideline Panel, 2009). In patients with schizophrenia, abstinence rates between of 13% (Ziedonis & D'Avanzo, 1998), 16% (Addington et al., 1998), and 26.9% (Chou et al., 2004) were achieved using nicotine replacement therapy (NRT), and 27% when NRT was combined with bupropion (George et al., 2008). Similar smoking abstinence rates (28%) have been observed in patients with alcohol addiction treated with combined NRT and bupropion (Grant et al., 2007). In patients on methadone maintenance, however, lower abstinence rates (5.2%) were obtained with NRT (Stein et al., 2006).

Clinical trials of varenicline in smokers have shown higher percentages of abstinence than placebo and bupropion (Gonzales et al., 2006; Jorenby et al., 2006). Open-label trials comparing varenicline and NRT have also been performed, with modest favorable results for varenicline. In an open-label, randomized, phase 3 trial in four countries, abstinence rates for varenicline was 26.1% and 20.3% for NRT, and varenicline-reduced craving and withdrawal symptoms (Aubin et al., 2008). In people with mental illness, short-term cessation rates were higher with varenicline (72.1%) than NRT (61.3%). This study also showed that craving to smoke, but not adverse mood, was less severe with varenicline than NRT (Stapleton et al., 2008).

Varenicline tartrate is an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist (Etter, 2006) and the most recent drug introduced for smoking cessation. It was approved by the European Medicines Agency in 2006 (European Medicines Agency, 2006). Alpha 4 beta 2 receptor seems to be responsible for the reinforcing

4. PUBLICACIONS

properties of nicotine. Varenicline appears to reproduce to some extent the action of nicotine with a dual mechanism of action. Its partial agonist activity produces 30–60% of the mesolimbic dopamine produced by nicotine and seems to block the withdrawal symptoms associated with smoking cessation. Varenicline simultaneously antagonizes nicotine absorption, preventing it from reaching the receptors with a competitive inhibition that reduces dopaminergic activation, which reduces smoking reinforcement (Cahill et al., 2011; Crunelle et al., 2010; Nides et al., 2006; Oncken et al., 2006).

After its commercialization in 2006, the European and American pharmacovigilance commissions issued a warning about possible complications such as agitation, aggression, sleep disturbance, depressed mood, suicidal ideation, suicide attempts, and suicide in patients with or without psychiatric antecedents (European Medicines Agency, 2006). The US Food & Drug Administration requested the inclusion of alerts to warn patients of such potential risks and the follow-up of treatment (US Food and Drug Administration, n.d.).

A re-analysis of 10 randomized clinical trials with 3,091 patients treated with varenicline found no significant increase of psychiatric adverse events except sleep disturbances (Tonstad et al., 2010). Studies assessing the use of varenicline in patients with heterogeneous psychiatric disorders did not show significant differences in the drug's safety (Stapleton et al., 2008).

Although studies on varenicline in populations diagnosed with psychiatric disorders are scarce, it is used for smoking cessation among these patients. This prompted us to assess the safety of varenicline for smoking cessation in psychiatric patients in a real clinical context.

Methods

Study design and subjects

We conducted a prospective longitudinal study in 11 specialized tobacco addiction units of the Substance Abuse Treatment Network of Catalonia. The cohort was assembled with patients treated at these centers that had expressed their wish to quit smoking and presented some psychiatric disorder of the Axis I of the DSM-IV-TR. Recruitment of the cohort was made between September 2008 and June 2009. Patients were included consecutively following their request for smoking cessation.

Inclusion criteria: patients aged 18 years or over presenting a concomitant diagnosis of nicotine dependence of one of the following three groups: (a) psychotic disorder (schizophrenia, schizoaffective disorder or chronic delusion), (b) alcohol dependence disorder, and (c) opioid dependence disorder on methadone treatment program. Patients were required to be clinically stabilized

(free of acute decompensation during the past 6 months); The psychopharmacological maintenance treatment of patients had not been modified during the month prior to study. The patients included had to be active smokers of more than 10 cigarettes/day during the year previous to the study and had to have expressed their wish to quit smoking.

Exclusion criteria: abuse or dependence on other toxic substances during the previous 6 months; severe organic diseases in the previous six months that precluded the use of varenicline; pregnancy; antecedents of suicidal behavior or suicidal ideation at the time of inclusion; presence of other psychiatric comorbidities except those included in the inclusion criteria.

Although the sample size based on standard calculations was 129 patients, only 90 patients were included in our study, due to the limited availability of varenicline.

The local ethics committees approved the study protocol. Patients were duly informed and provided with written informed consent to participate in the study.

Intervention

Clinical psychologists or psychiatrists specializing in tobacco addiction conducted the intervention. The intervention consisted of a first visit to gather baseline clinical data, cognitive-behavioral psychological treatment for smoking cessation and pharmacological treatment with varenicline. Motivation to quit and prevention of relapse strategies were also included.

Follow-up visits were performed at weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 12 after smoking cessation. Pharmacological treatment with varenicline was administered for 12 weeks. The initial dose was 0.5 mg per day for 3 days, 0.5 mg twice a day from days 4 to 7, and 1 mg twice a day during the following 11 weeks. These dosages were determined following the standard protocol, that was based on the effectiveness studies of varenicline (Gonzales et al., 2006; Jorenby et al., 2006). The patients were expected to make the quit attempt between 8 and 14 days after starting treatment. Pharmacological treatment was provided by the Catalan Ministry of Health (Public Health Directorate) and was totally cost-free for the patients.

Instruments

At the screening visit, the following data were collected: sociodemographic data, number of cigarettes smoked per day, previous attempts at quitting smoking, nicotine dependence (Fagerström Test for Cigarette Dependence), psychiatric diagnoses, and current pharmacological treatment.

The therapist measured safety at each follow-up visit. Each of the adverse effects reported in the fact sheet was

classified according to an assessment scale (0–3) where 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, and 3 = intense.

Abstinence was measured by self-reported smoking status and carbon monoxide exhalations that were measured at each visit with a cooximeter (piCO+ Smokerlyzer). Subjects were considered abstinent when CO concentration was <6 ppm (Middleton & Morice, 2000).

At each visit, adverse events were monitored according to the FDA Guidelines (US Food and Drug Administration, n.d.; US Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research, 2007), changes in psychopathological state of patients were assessed and modifications in pharmacological treatment for psychiatric pathologies were monitored and recorded.

Statistical analysis

Pearson Chi Square Test was used for bivariate analysis, one-way ANOVA for continuous variables with a normal distribution and the Kruskal–Wallis test in all other cases. A descriptive analysis of cases that referred to moderate or intense adverse events was made at each follow-up visit. The percentage of moderate or intense adverse events was calculated throughout the treatment on the total of observations. Subsequently, adverse events not listed in the varenicline fact sheet were described and dropouts due to adverse events, modifications to standard treatment of varenicline, and pharmacological treatment for the baseline psychiatric treatment were identified.

The Kruskal–Wallis test was used to compare the total scores of the three groups in the adverse events questionnaire (sum of all symptoms). During the follow-up visits, *post hoc* comparisons by couples were performed using the nonparametric Mann–Whitney *U* test when statistically significant differences were observed between the three groups.

Results

Of the 90 subjects included, 31 presented psychotic disorders, 29 were alcohol-dependent and 30 opiate-dependent receiving methadone maintenance treatment. A predominance of males was observed (71.4%) in the three groups. Mean age was 44.8 (SD = 10.1) years, greater in the alcohol-dependent group (mean 50.7 years, SD = 10.5; $p = .002$) (Table 1).

Patients with psychotic disorder were heavier smokers (29.2 cigarettes/day) and no other differences were observed in the level of tobacco dependence or in concentrations of CO (Table 1). Almost two thirds of patients had seriously tried to quit smoking at least once. The three groups of patients assessed the importance of quitting smoking with an analogue scale graded from 0 to

10, at 8.6 points (SD = 1.20). Table 1 shows the description of patients according to their psychiatric diagnosis, the main variables on tobacco use, and attitude towards quitting. Fifty-three patients dropped out of the treatment before the program ended. Five patients were given the treatment but they did not come to the first visit (and we do not know whether they followed the treatment). Five patients started the treatment after the first visit but they did not come to the second visit, and we do not know the reason they dropped out. Forty-three patients dropped out of the pharmacological treatment: 22 dropped out during the monitoring because they actually never stopped smoking; 13 dropped out because they relapsed after having quit smoking; 4 patients stopped varenicline because of adverse events; and 4 patients stopped pharmacological treatment after week 12 because they were abstinent and did not consider further pharmacological treatment necessary.

Safety results

Of the 90 patients initially included, 13 (14%) abandoned the study between the first visit and week 2 due to lack of motivation and not achieving abstinence. During the treatment period patients continued dropping out until by week 12 there were only 37 (41.1%) left, all of whom had quit smoking.

Four of the 53 patients who discontinued treatment did so because of adverse events. However, none of the 90 patients presented serious adverse events. Globally, the most frequently reported adverse event was dry mouth (28.9%) during the first 2 weeks, followed by flatulence (27.8%) and abnormal dreams (27.8%), which appeared especially between weeks 2 and 6. The most common varenicline-associated adverse event was nausea (25.5%) during the sixth week (Table 2).

The study of the evolution of symptoms showed a persistence of *flatulence* throughout all the treatment, a sharp decrease of nausea and abnormal dreams from week 6, an improvement of insomnia, headache, nausea, and vomiting from the beginning of treatment and a sustained decrease of constipation and dry mouth with a slight increase in week 12. No patient referred to intense suicidal ideation, although 2 patients reported moderate ideation during weeks 2 and 6 of treatment (one was solved and the other discontinued the treatment). Two patients referred to snoring and acne as adverse events not previously described in the questionnaire. In only 4 (7.5%) of the 53 patients who relapsed to smoking, did the therapists attribute treatment drop out to treatment-related adverse events (2 for gastrointestinal problems, 1 for snoring, 1 for suicidal ideation). When comparing the results of adverse events according to groups of patients, the methadone group presented more

Table 1. Baseline characteristics of study participants by three groups of patients.

	Psychotic <i>n</i> = 31	Alcohol <i>n</i> = 29	Dep. opioids <i>n</i> = 30	All <i>n</i> = 90	<i>p</i> -value
Male	24 (77.4%)	19 (63.3%)	22 (73.3%)	65 (71.4%)	
Age	42 (9.8)	50.7 (10.5)	42 (7.3)	44.8 (10.1)	0.002
Age at start smoking	17.7 (3.5)	17.8 (6.6)	17.2 (5.2)	17.6 (5.2)	ns
N Cigarettes Smoke/day	29.2 (11.6)	25 (11.9)	23.1 (9.0)	25.8 (11.1)	0.04
CO baseline	29.1 (15.4)	25 (11.9)	24.1 (8.9)	25.3 (12.3)	ns
Fagerström Questionnaire	7.2 (2.4)	7.2 (2.0)	6.2 (2.2)	6.9 (2.3)	ns
Previous attempts	1.7 (1.5)	1.4 (1.3)	0.8 (1.0)	1.3 (1.3)	0.04
Importance to quit smoking	8.6 (1.4)	8.6 (1.1)	8.6 (1.1)	8.6 (1.2)	ns
Trust to quit smoking	6 (2.1)	5.9 (3.4)	6.4 (1.9)	6.1 (2.5)	ns

N (%); mean (SD).

adverse events than the alcohol group. No other significant differences between groups were observed (Figure 1).

All 37 patients who were abstinent at week 12 had completed their varenicline treatment, 26 of the 37 had been taking 2 mg/day, while the other 11 had been taking 1 mg/day.

Basal psychiatric treatment was modified during follow-up in 11 patients: dose adjustment (5 patients) or addition of complementary treatment to basal treatment (6 patients).

One psychotic patient presented exacerbation of psychiatric symptoms coinciding with the suspension of antipsychotic treatment. As this exacerbation was stabilized after the patient restarted psychiatric treatment, the clinicians in charge attributed this event to the changes in psychiatric treatment. Moreover, one alcohol-dependent patient had a brief relapse with alcohol in week 7 that did not require further intervention.

Finally, one opioid-dependent patient relapsed into heroin consumption in week 3. However, more information should be provided, as this patient had presented sporadic episodes of heroin consumption during the months previous to the study. This information had not been revealed by the patient when the patient asked to be included in the study and was not detected in the biochemical toxicity tests performed before the study. Because relapse is common in patients with addictive disorders, as described in the DSM-IV (Lopez-Ibor & Valdés, 2002), the relationship between varenicline and these episodes cannot be established.

Discussion

The present study shows smoking cessation with varenicline presents an acceptable safety level in patients with psychiatric disorders (psychotic disorder, alcohol dependence, and opioid dependence). Gastrointestinal adverse events are the most prevalent, although treatment dropout rates with varenicline are very low. These results agree with most general population studies (Cahill et al., 2009; Reus et al., 2007; Williams et al., 2007).

The most prevalent adverse effect associated to with the use of varenicline in clinical trials in the general population is nausea (28–52%), followed by headache (12–24%), insomnia (14–37%) and abnormal dreams (10–22%) (Gonzales et al., 2006; Jorenby et al., 2006; Nides et al., 2006; Tonstad et al., 2006; Williams et al., 2007). A review of general population patients treated with varenicline showed fewer dropouts in patients treated with varenicline than in those treated with bupropion (Garrison & Dugan, 2009). This reinforces the hypothesis that varenicline is well tolerated by patients. A study by Gonzales comparing the adverse events of varenicline with bupropion and a placebo found no differences between varenicline and the placebo (Gonzales et al., 2006).

Dry mouth was frequent in our psychiatric patients treated with varenicline (28.9%), though it is not referred to in studies on the general population of smokers. This may be due to the effect of the psychiatric drugs, patients take, as adverse events caused by varenicline are difficult

Table 2. Adverse events occurring in moderate and intense degree.

	Week 1 <i>n</i> = 74	Week 2 <i>n</i> = 77	Week 4 <i>n</i> = 61	Week 6 <i>n</i> = 55	Week 8 <i>n</i> = 49	Week 12 <i>n</i> = 37	Total
Nausea	7 (9.5)	13 (16.9)	5 (8.2)	14 (25.5)	1 (2.0)	0 (0)	20 (22.2)
Insomnia	13 (17.6)	12 (15.6)	6 (9.8)	5 (9.1)	3 (6.1)	1 (2.7)	15 (16.7)
Abnormal dreams	9 (12.2)	15 (19.5)	13 (21.3)	13 (23.6)	5 (10.2)	2 (5.4)	25 (27.8)
Headache	8 (10.9)	11 (14.3)	4 (6.5)	3 (5.4)	3 (6.1)	2 (5.4)	15 (16.7)
Constipation	11 (14.9)	11 (14.3)	10 (16.4)	8 (14.5)	3 (6.1)	3 (8.1)	22 (24.4)
Dry mouth	16 (21.6)	16 (20.8)	8 (13.3)	5 (9.1)	2 (4.0)	4 (10.8)	26 (28.9)
Dizziness	4 (5.5)	5 (6.5)	2 (3.3)	3 (5.4)	1 (2.0)	0 (0)	8 (8.9)
Flatulence	10 (13.6)	15 (19.5)	13 (21.4)	11 (20.0)	6 (12.2)	7 (18.9)	25 (27.8)
Vomiting	1 (1.4)	5 (6.5)	2 (3.4)	3 (5.4)	1 (2.0)	0 (0)	7 (7.8)
Suicidal ideation	0 (0)	2 (2.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)

N (%); mean (SD).

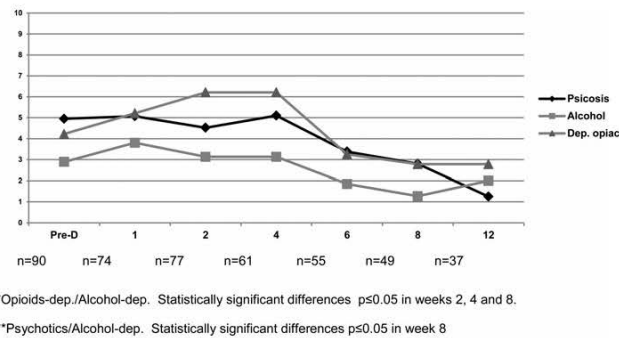


Figure 1. Total score of adverse effects (sum of all symptoms by weeks comparing three groups of patients).

to differentiate from those provoked by other psychiatric treatments. This also may be the case with patients referring to snoring and acne, as these patients are also undergoing other pharmacological treatments.

Regarding the safety of varenicline in psychiatric patients, a study comparing varenicline and NRT that included psychiatric patients did not detect exacerbation of pre-existing symptoms, concluding that the safety of varenicline is identical in patients with or without psychiatric antecedents (Stapleton et al., 2008). Another study performed on war veterans with a high prevalence of psychiatric symptoms concluded that the monitored use of varenicline was justified. Both studies have limitations, such as the selection of sample and duration of treatment (Purvis et al., 2009).

In a small sample of schizophrenic patients, no psychiatric adverse events were reported during varenicline use (Evins & Goff, 2008). One of the studies on depressive patients pointed out not only the safety of varenicline, but also its potential antidepressant effect, which would require further investigation (Philip et al., 2009). Another study comparing varenicline use on patients with and without lifetime depression concluded that its efficacy was similar in both groups, but that patients with antecedents of depression presented more psychiatric adverse events such as tension, irritability, anxiety, depression, and poor concentration, related to varenicline use or withdrawal symptoms (McClure et al., 2009).

Suicidal ideation was rare in our study (2 out of 90 participants). We therefore place utmost importance on the adequate follow-up of psychiatric patients in this process. A study on varenicline and suicide did not establish a relation between the drug and depression or suicide (Gunnell et al., 2009). A study on the prevalence of suicidal ideation, planning, and suicide attempts in the lifetimes of the general population reported a 4.4% prevalence rate of suicidal ideation in Spain (Nock et al., 2008).

Likewise, a study on smoking and suicide concluded that smokers and ex-smokers presented a greater risk of suicide than individuals who have never smoked (Kessler et al., 2009). The results obtained in these studies and in our patients reinforce the lack of association between suicidal ideation and treatment with varenicline, as the patients included in our study show a frequency of suicidal ideation similar to that of the general population.

Not only is it difficult to establish whether these adverse events are due to varenicline or to the other psychiatric treatments, but neither is it possible to differentiate whether they are due to nicotine withdrawal and the subsequent neuroadaptation that occurs during the initial phase of smoking cessation.

The standard varenicline dose is often adjusted to reduce treatment-related adverse events and improve adherence to treatment. The results obtained in our study are consistent with those found by other authors who have shown that a dose of 1 mg/day may also be effective, as efficacy rates are similar to those obtained in patients taking 2 mg/day (Nakamura et al., 2007; Nides et al., 2006; Oncken et al., 2006).

Although psychiatric medication dosing was modified in some patients throughout the treatment, its relation with varenicline remains unclear. Only two patients presented exacerbation of psychiatric symptoms that clinicians in charge attributed to causes unrelated to treatment with varenicline, as there were concomitant circumstances in the case of both patients.

Limitations of our study include the instrument used to assess the adverse events and failure to use a standardized instrument to assess the evolution of psychopathology, as in both cases, evolution is based on the assessment of symptoms performed by the expert clinician during the interview. Although this method of assessment is widely used and accepted (Oncken et al., 2006; Nahvi et al., 2013) it is not free of bias.

654  A. RAICH ET AL.

Though experts in mental health carried out assessment, the use of validated instruments would improve the validity of results. Another limitation of the present study is the sample size and loss of patients throughout the study, due to their dropping out of treatment.

Some strengths of the study merit consideration: prolonged and intense monitoring and the measurement of CO to confirm abstinence from tobacco; its multicenter nature, which confers a high external validity; and the fact that there is limited availability of studies with this population, especially with patients in alcohol dependence and in methadone treatment.

A replication of the present study with a greater sample and the addition of a control group of patients would be of great interest to assess whether the adverse events observed are due to treatment with varenicline, to the abstinence syndrome associated with smoking cessation, or to the other psychiatric drugs consumed by these patients.

Conclusion

The present study shows that smoking cessation with varenicline is safe in psychotic patients, alcohol-dependent patients, and methadone maintenance treatment patients. The adverse events observed in our sample of patients with psychiatric disorders were similar to those observed in other studies performed in the general population. Dosage reduction to 1 mg/day improved adherence to treatment when the adverse events appeared and relevant exacerbation of psychiatric symptoms were detected.

Glossary

Heavier smokers: Smokers who obtained a Fagerstrom test score at or above seven.

Methadone maintenance: Program of the public health system aimed at people addicted to opiates, comprising administering orally a stable dose of methadone that allows them to leave behind the problems associated with illegal drugs and achieve a good quality of life and social adaptation.

Nicotine replacement therapy (NRT): Smoking cessation treatment based on nicotine administered orally or transdermally with descending dosages. It facilitates adaptation of the organism to function without nicotine and prevents discomfort withdrawal. Usually patches 21, 14 and 7 mg are used, combined with gum or tablet 1 to 4 mg.

Seriously tried to quit smoking: Considered as such when the person has managed to make an attempt to quit more than three days without smoking.

Acknowledgments

The authors wish to thank the collaboration of Cristina Pinet from the Drug Addiction Unit, Psychiatry Service, of Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain; Imma Serra from the Substance Abuse CAS, Ajuntament de Sabadell (Barcelona)

Spain; Josep Llurba and Elisa Ribalta from Alcohol and Other Drug Addictions Clinic, Santa Rosa Fundació Hospital Esperit Sant, Sta. Coloma de Gramenet (Barcelona) Spain; Jaume Serrano from Substance Abuse CAS, Horta-Guinardó (ASPB) Barcelona, Spain; Sílvia Mondon from the Alcoholology Unit, Psychiatry Service, Hospital Clínic de Barcelona, Spain; Pilar Roig and Lourdes Rofes from the Substance Abuse Service, Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona) Spain; Blanca Carcolé from CAS Substance Abuse, GIPSS, Tarragona, Spain; Àngela Martínez from the Tobacco Addiction Unit SAP Granollers-Mollet, the Institut Català de la Salut (Barcelona) Spain. Pere Bonet, Emili Marquilles, Evaristo Nieto and Jesus Montesinos from Althaia Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa (Barcelona) Spain.

Declaration of interest

The authors alone are responsible for the content and writing of the article. The Directorate of Public Health funded the pharmacological treatment. Neither the Directorate of Public Health nor any pharmaceutical company had a role in the design, data gathering and analysis, results interpretation or writing of the article. Esteve Fernández is co-investigator of an educational implementation research project ("Development and Dissemination of a Tobacco Cessation Training Program for Healthcare Professionals in Spanish-speaking Countries") funded by Global Bridges from "Pfizer Independent Grants for Learning and Change." Eugeni Bruguera and his institution (Vall d'Hebron Institut de Recerca) have received research grants from Pfizer. Eugeni Bruguera has also received conference and traveling payments from Pfizer, GSK and Lundbeck, and speaker fees from Pfizer. Gemma Nieva has received conference and traveling payments from Pfizer and Novartis.

Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III (European Regional Development Fund, ERDF) [grant number RTICC RD12/0036/0053] and Ministry of Health (Public Health Directorate) of Catalonia [grant number 11BE2CT210].

Notes on contributors



Antonia Raich, BSc, MSc, is a clinical psychologist in the Mental Health Department in Althaia Hospital in Manresa (Barcelona). She is focused on smoking cessation treatment in mentally ill and heavy smokers. Her research includes smoking cessation, and mindfulness for addiction treatments. She collaborates with the Tobacco Control Unit at the Catalan Institute of Oncology

in Barcelona doing research and training health professionals in smoking cessation intervention.



Montse Balibè, BSc, MSc, PhD, is a psychologist. She has worked in clinical psychology for more than fifteen years. Currently working in the Tobacco Control Unit of the Catalan Institute of Oncology and in collaboration with the Hospital Clínic de Barcelona. Her main research interests are tobacco control, mainly related with mental health disorders and mental health hospital services.



Teresa Fernández, MD, MPH, PhD, is a psychiatrist at the Mental Health and Addiction Service, in the Mataró Hospital and at AIS (association psychological attention and research on behavioral addiction) in Barcelona. At present, she is working with patients affected by drug addictions.



Gemma Nieva, PhD, is a psychologist whose work is focused on smoking cessation treatment in mentally ill and general population. Her research includes studies on smoking cessation in alcohol dependent patients, in depressed population, and smoking and personality. She has also published research on training health professionals on smoking cessation. She has expertise in clinical

trials as well as in training health professionals on smoking cessation intervention



Eugeni Bruguera, MD, MPH, PhD, is a psychiatrist, Chief of the Addiction Unit of the Psychiatry Department of Vall Hebron University Hospital of Barcelona. He is also chief of the cessation tobacco unit at the same hospital. His interest field is clinical, training and research about treatment of mental illness patients with dual disorders. He has participated during the last years as an investigator of several International trials where varenidina and

its use, has been studied in mental illness patients. Since 1998 until now, he has been, one of the cofounders of the Paimm (sick physicians treatment program of Catalunya).



Margarita Cano, BSc, MSc, is a senior clinical psychologist at the Mental Health and Addiction Service, at the Mataró Hospital and at AIS association (psychological attention and research on behavioral addiction) in Barcelona. She is also Associate Professor of the Official Master in General Healthcare Psychology at de Faculty of Psychology, Blanquerna, Ramon Llull University (Barcelona). At present, she is working with patients affected by drug addictions and behavioral addictions, and she is also focused in smoking cessation intervention and treatment in patients with other comorbid mental health disorders or general population.



Esteve Fernández, MD, MPH, PhD, is the director of the Tobacco Control Unit and WHO Collaborating Center for Tobacco Control at the Catalan Institute of Oncology in Barcelona, and Associate Professor of Epidemiology and Public Health at the University of Barcelona (Spain). Dr. Fernández's main areas of research include tobacco control (monitoring, prevention, secondhand

exposure and electronic cigarettes), and cancer epidemiology (cancer incidence and mortality trends, and selected risk factors: smoking, hormones, diet). He has been involved in 35 research projects funded by Spanish Agencies and the European Union, most of them as principal investigator.

ORCID

Antonia Raich  <http://orcid.org/0000-0001-8304-257X>

Esteve Fernández  <http://orcid.org/0000-0003-4239-723X>

References

- Addington, J., El-Guebaly, N., Campbell, W., Hodgins, D. C., & Addington, D. (1998). Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 974–976.
- Aubin, H. J., Bobak, A., Britton, J. R., Oncken, C., Billing, C. B., Gong, J., Jr. ... Reeves, K. R. (2008). Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax*, *63*(8), 717–724. doi:10.1136/thx.2007.090647
- Cahill, K., Stead, L., & Lancaster, T. (2009). A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Safety*, *32*(2), 119–135. doi:10.2165/00002018-200932020-00005
- Cahill, K., Stead, L. E., & Lancaster, T. (2011). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, *2*(2), CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub5
- Chou, K. R., Chen, R., Lee, J. F., Ku, C. H., & Lu, R. B. (2004). The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *International Journal of Nursing Studies*, *41*(3), 321–330.
- Colton, C. W., & Manderscheid, R. W. (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Preventing Chronic Disease*, *3*(2), A42.
- Crunelle, C. L., Miller, M. L., Boonij, J., & van den Brink, W. (2010). The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: A review. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(2), 69–79. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.11.001
- Etter, J. F. (2006). Cytisine for smoking cessation: A literature review and a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, *166*(15), 1553–1559. doi:10.1001/archinte.166.15.1553
- European Medicines Agency. (2006). *Scientific discussion (Varenicline)*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000699/WC500025254.pdf
- Evins, A. E., Cather, C., Deckersbach, T., Freudenreich, O., Culhane, M. A., Olm-Shipman, C. M., ... Rigotti, N. A. (2005). A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *25*(3), 218–225.
- Evins, A. E., & Goff, D. C. (2008). Varenicline treatment for smokers with schizophrenia: A case series. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 1016.
- Garrison, G. D., & Dugan, S. E. (2009). Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clinical Therapeutics*, *31*(3), 463–491. doi:10.1016/j.clinthera.2009.03.021
- George, T. P., Vessicchio, J. C., Sacco, K. A., Weinberger, A. H., Dudas, M. M., Allen, T. M., ... & Jatlow, P. I. (2008). A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(11), 1092–1096.
- Gonzales, D., Rennard, S. I., Nides, M., Oncken, C., Azoulay, S., Billing, C. B., ... Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*, *296*(1), 47–55. doi:10.1001/jama.296.1.47
- Grant, K. M., Kelley, S. S., Smith, L. M., Agrawal, S., Meyer, J. R., & Romberger, D. J. (2007). Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. *Alcohol*, *41*(5), 381–391.
- Gunnell, D., Irvine, D., Wise, L., Davies, C., & Martin, R. M. (2009). Varenicline and suicidal behaviour: A cohort study based on data from the general practice research database. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *339*, b3805. doi:10.1136/bmj.b3805
- Hitsman, B., Moss, T. G., Montoya, I. D., & George, T. P. (2009). Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, *54*(6), 368–378.
- 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. *JAMA*, *296*(1), 56–63. doi:10.1001/jama.296.1.56
- Kalman, D., Morissette, S. B., & George, T. P. (2005). Comorbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *The American Journal on Addictions*, *14*(2), 106–123. doi:10.1080/1055049059024728
- Kessler, R. C., Borges, G., Sampson, N., Miller, M., & Nock, M. K. (2009). The association between smoking and subsequent suicide-related outcomes in the national comorbidity survey panel sample. *Molecular Psychiatry*, *14*(12), 1132–1142. doi:10.1038/mp.2008.78
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., & Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, *284*(20), 2606–2610.
- Lopez-Ibor, J., & Valdés, M. (2002). *DSM-IV-TR breviario: criterios diagnósticos Masson*. Barcelona, Spain: Masson.
- McClure, J. B., Swan, G. E., Jack, L., Catz, S. L., Zbikowski, S. M., McAfee, T. A., ... Javitz, H. (2009). Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *Journal of General Internal Medicine*, *24*(5), 563–569. doi:10.1007/s11606-009-0926-8
- Middleton, E. T., & Morice, A. H. (2000). Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*, *117*(3), 758–763.
- Nahvi, S., Wu, B., Richter, K. P., Bernstein, S. L., & Arntsen, J. H. (2013). Low incidence of adverse events following varenicline initiation among opioid dependent smokers with comorbid psychiatric illness. *Drug and Alcohol Dependence*, *132*(1), 47–52.
- Nakamura, M., Oshima, A., Fujimoto, Y., Maruyama, N., Ishibashi, T., & Reeves, K. R. (2007). Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine

4. PUBLICACIONS

- receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clinical Therapeutics*, 29(6), 1040–1056. doi:10.1016/j.clinthera.2007.06.012
- Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D., Rennard, S., Watsky, E. J., Anziano, R., ... Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 166(15), 1561–1568. doi:10.1001/archinte.166.15.1561
- Nock, M. K., Borges, G., Bromet, E. J., Alonso, J., Angermeyer, M., Beautrais, A., ... Williams, D. (2008). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British Journal of Psychiatry*, 192(2), 98–105. doi:10.1192/bjp.bp.107.040113
- Oncken, C., Gonzales, D., Nides, M., Rennard, S., Watsky, E., Billing, C. B., ... Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*, 166(15), 1571–1577. doi:10.1001/archinte.166.15.1571
- Philip, N. S., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Whiteley, L. B., & Price, L. H. (2009). Varenicline augmentation in depressed smokers: An 8-week, open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(7), 1026–1031.
- Purvis, T. L., Mambourg, S. E., Balvanz, T. M., Magallon, H. E., & 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(5), 862–867. doi:10.1345/aph.1L661
- Reus, V. I., Obach, R. S., Coe, J. W., Faessel, H., Rollema, H., Watsky, E., & Reeves, K. R. (2007). Varenicline: New treatment with efficacy in smoking cessation. *Drugs of Today*, 43(2), 65–75. doi:10.1358/dot.2007.43.2.1069956
- Stapleton, J. A., Watson, L., Spiriling, 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(1), 146–154. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02083.x
- Stein, M. D., Weinstock, M. C., Herman, D. S., Anderson, B. J., Anthony, J. L., & Niaura, R. (2006). A smoking cessation intervention for the methadone-maintained. *Addiction*, 101(4), 599–607.
- Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. (2009). *Treating tobacco use and dependence: 2008 update* (Quick reference guide for clinicians). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
- Tonstad, S., Davies, S., Flammer, M., Russ, C., & Hughes, J. (2010). Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Safety*, 33(4), 289–301. doi:10.2165/11319180-000000000-00000
- Tonstad, S., Tonnesen, P., Hajek, P., Williams, K. E., Billing, C. B., Reeves, K. R., & Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*, 296(1), 64–71. doi:10.1001/jama.296.1.64
- US Food and Drug Administration. (n.d.). *What is a serious adverse event?* Retrieved from <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>
- US Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research. (2007). *Early communication about an ongoing safety review: Varenicline*. Retrieved from <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#chantix>
- Williams, K. E., Reeves, K. R., Billing, C. B., Jr, Pennington, A. M., & Gong, J. (2007). A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Current Medical Research and Opinion*, 23(4), 793–801. doi:10.1185/030079907182185
- Ziedonis, D. M., & D'Avanzo, K. (1998). Schizophrenia and substance abuse. In H. R. Dranzler & B. J. Rounsaville (Eds.), *Dual diagnosis and treatment: Substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders* (pp. 427–459). New York, NY: Marcel Dekker.

ARTICLE 3

Raich A, Pinet C, Ballbe M, Mondon S, Tejedor R, Arnau A, Fernandez E, and behalf of the Tobacco Group of the Catalan Network for Addiction Treatment. Multimodal treatment for smoking cessation with varenicline in alcoholic, methadone-maintained, and psychotic patients: A one-year follow-up. TOBACCO INDUCED DISEASES. 2018 Dec 1;16

Multimodal treatment for smoking cessation with varenicline in alcoholic, methadone maintained, and psychotic patients: A one year follow up

Antonia Raich^{1,2}, Cristina Pinet³, Montse Ballbé^{4,5}, Silvia Mondon⁴, Rosa Tejedor⁴, Anna Arnau⁶, Esteve Fernández^{2,6} on behalf of the Tobacco Group of the Catalan Network for Addiction Treatment*

ABSTRACT

INTRODUCTION Numerous studies have evaluated the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in smokers in the general population and, to a lesser extent, among the psychiatric population. However, few studies have evaluated varenicline in patients with other addictions. The present study was conducted to assess outcomes of a multimodal treatment for smoking cessation intervention with varenicline in a sample of alcohol and substance use disorders and patients with psychotic disorders.

METHODS This was a prospective, multicenter study. The patient sample comprised alcoholics in remission, methadone-maintained patients, and patients with psychotic disorders, all of whom wanted to stop smoking. All participants received multimodal treatment for smoking cessation therapy (psychological therapy plus varenicline). Smoking abstinence and changes in the psychopathological state of patients were assessed at predefined time points during a 12-month follow-up. The probability of tobacco abstinence after one year of treatment was computed using Kaplan-Meier life tables.

RESULTS The probability of abstinence at one year was 0.225 (95% CI: 0.143-0.319). By group, the probabilities were as follows: patients with psychotic disorders 0.254 (95% CI: 0.118-0.415); alcoholics 0.237 (95% CI: 0.098-0.409); and methadone-maintained patients 0.177 (95% CI: 0.065-0.335). Patients with previous quit attempts had a higher probability of achieving abstinence at one year ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS The results of this study support the use of multimodal treatment with varenicline in patients with alcohol addiction in remission, patients on methadone maintenance, and patients with stable psychotic disorders. Previous smoking cessation attempts were predictive of smoking cessation success in these patients.

AFFILIATION

1 Group of Research SAMIS, Mental Health Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Barcelona, Spain

2 Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

3 Addiction Unit, Mental Health Department, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

4 Addictions Unit, Psychiatry Department, Neurosciences Institute, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

5 Tobacco Control Unit, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Barcelona, Spain

6 Research Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Barcelona, Spain

CORRESPONDENCE TO

Raich Antonia, Group of Research SAMIS, Mental Health Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Barcelona, Spain. E-mail: arai@althaia.cat

KEYWORDS

varenicline, multimodal treatment, psychotic, addicted patients

Received: 12 July 2018

Revised: 1 November 2018

Accepted: 2 November 2018

INTRODUCTION

Tobacco use is a risk factor in six of the eight leading causes of death in the world (World Health Organization, 2003). Worldwide, tobacco use kills one person every 6 seconds and reduces life expectancy

by an average of 15 years¹. Despite the significant decline in smoking prevalence in the general population in recent decades, the prevalence among psychiatric patients remains high. In a study with a North American population, the prevalence among

patients who had ever had mental illness is high (55% of lifetime smokers and 35% of current smokers². The highest smoking rates are seen in individuals diagnosed with schizophrenia, mania, or depression³. Moreover, studies have shown that there is a direct relationship between the intensity of the psychiatric condition and the severity of the smoking habit⁴. Estimates suggest that 43-80% of alcohol abusers and 49-98% of individuals with substance use disorders smoke cigarettes⁵.

Tobacco smoking causes considerable morbidity and mortality in patients with severe mental illness, with published reports suggesting that the high mortality rates associated with schizophrenia can largely be attributed to smoking⁶. Compared to the general population, people with severe mental illness are two to three times more likely to suffer from smoking-related illnesses such as cardiovascular disease or cancer⁷.

Approved Food and Drug Administration (FDA) first-line medications for treating tobacco use include nicotine replacement therapies, bupropion SR, and varenicline⁸. However, these treatments are more effective when combined with psychological treatment. Systematic reviews confirm that treatment interventions based on behavioral support combined with pharmacotherapy are effective in the general population and in smokers with mental illness and addictive disorders^{9,10}; importantly, these interventions do not appear to worsen psychiatric symptoms¹¹.

Varenicline, an alpha-4-beta-2 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) partial agonist¹², was first commercialized in 2006 and has been approved by both the FDA and the European Medicines Agency (EMA). This receptor has been linked to the reinforcing effects of nicotine and to continued smoking behavior. Varenicline appears to partially reproduce the action of nicotine, with a dual mechanism of action, as it is a partial agonist with higher affinity but less functional effect than nicotine. As a result, varenicline may alleviate both craving and withdrawal symptoms during smoking cessation. In addition, if nicotine exposure occurs, varenicline would be expected to block the reinforcing effects of smoking by binding to the same receptor¹³.

Several studies have assessed the efficacy and safety of varenicline and its relative effectiveness versus other drugs for smoking cessation. Varenicline

is significantly more effective than placebo and more efficacious than bupropion and nicotine replacement therapy (NRT)^{14,15}. The safety and efficacy of varenicline have been well-demonstrated in smokers in the general population and in those with smoking-related pathologies (e.g. cardiovascular disease and lung diseases)^{16,17}. However, the benefits of varenicline in smokers with psychotic disorders were only recently confirmed with the publication of the randomized clinical trial conducted by Anthenelli et al.¹¹, known as the EAGLES trial. Most studies conducted to date have involved patients without mental illness or addictions. In fact, the presence of these disorders is often considered exclusion criteria in clinical trials. In the EAGLES trial, at 24 weeks follow-up, varenicline was more efficacious in achieving smoking cessation than nicotine patches, bupropion, or placebo. Notably, that study included patients with psychiatric disorders but excluded patients with drug use disorders within the previous 12 months. Therefore, the efficacy of varenicline in patients with substance use disorders—who have a high prevalence of smoking and severe difficulty in quitting—remains unknown. A population-based study compared varenicline to nicotine replacement therapy and concluded that varenicline does not seem to be associated with a higher risk of depression or self-harm; however, that study used data from patients in the validated Q Research database and excluded patients who used drugs during the 12-month period prior to initiation of the study¹⁸.

The process of quitting smoking, with or without medical treatment, has been associated with the emergence of psychiatric symptoms such as depression, dysphoria and anxiety, all of which are part of the nicotine withdrawal syndrome¹⁹. Importantly, smoking itself—particularly heavy smoking—has been closely linked to suicidal ideation and suicidal behavior in several studies²⁰.

Given the paucity of real-world data on the safety and efficacy of varenicline among psychotic patients, alcoholics, and patients with substance use disorders, we examined the outcomes of a smoking cessation program involving multimodal intervention (varenicline plus psychological treatment) after one year of follow-up. The sample included alcoholic patients in remission, patients on methadone-maintenance programs, and patients with psychotic

disorders. We also sought to determine if this multimodal treatment was associated with changes in the psychiatric or addictive disorders of these patients.

METHODS

Study design and subjects

This was a prospective, longitudinal study carried out at 11 specialized tobacco addiction units within the substance abuse treatment network of Catalonia, Spain. Participants were recruited from patients being treated at these centers who expressed a desire to quit smoking. Recruitment took place between September 2008 and December 2009. Patients were included consecutively following their request to participate in the study.

A total of 90 patients with a confirmed diagnosis of nicotine dependence were recruited. All participants had a diagnosis of one of the following disorders: alcohol dependence disorder, opioid dependence disorder on methadone-maintenance, or psychotic disorder (schizophrenia, schizoaffective disorder, or chronic delusion).

Inclusion criteria were: 1) \geq age 18 years; 2) expressed a desire to quit smoking; 3) preserved cognitive abilities that allow to follow psychological therapy; 4) clinically stable (free of acute decompensation during the past 6 months); 5) stable pharmacological treatment for \geq one month; and 6) active smoking habit of \geq 10 cigarettes/day during the 12 month prior to enrolment in the study. Exclusion criteria were: 1) diagnosis of other abuse or dependence disorders in the last 6 months; 2) clinically significant medical disease in the preceding 6 months for which varenicline is contra-indicated; 3) previous history of suicidal behavior or presence of suicidal risk at screening; 4) diagnosis of other DSM IV axis I psychiatric disorders; and 5) pregnancy.

Based on standard calculations, the required sample size was estimated to be 129 patients. However, only 90 were included in our study, due to the limited budget assigned for this purpose by the Department of Health of the Government of Catalonia, which was funding the treatment.

The local ethics committees approved the study protocol. Patients were informed about the study protocol and provided written informed consent to participate in the study.

Measurements

Sociodemographic data were collected during the baseline interview. The following smoking characteristics were assessed: number of cigarettes smoked per day in the last month, years of smoking habit, and number of previous attempts to quit. We also registered all psychiatric diagnoses and current pharmacological treatments. Exhaled carbon monoxide (CO) was measured with the piCO+ Smokerlyzer[®] (Bedfont Scientific, Kent, England). Nicotine dependence was assessed with the Spanish version of the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). We gathered the patients' level of motivation and confidence in their ability to quit smoking. The therapist asked them to score it in a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10. To measure the motivation, they were asked: 'From 0–10 mark the level of importance given by you to quitting smoking', and to measure self-confidence: 'From 0–10 mark how confident you are you will quit smoking in the next months'. All variables described above were categorized for the data analysis (Table 1).

Abstinence, the main outcome variable, was measured at weeks 1, 2, 4, 8, 12, 26, 38 and 52 after 'quit day' by self-reported smoking status and exhaled CO levels. Participants were considered abstinent when they reported not smoking any cigarettes in the last 7 days and when this was confirmed by a CO concentration <6 ppm²¹. At the end of the study in week 52, all were contacted to perform the CO measurement. Those who said they were abstinent made the measurement; only some of those who said they were smoking did not attend the visit at session 8.

At each follow-up visit, the therapist evaluated safety. Adverse events were monitored according to FDA Guidelines and classified on a scale ranging from 0–3; where 0=none, 1=mild, 2=moderate and 3=intense. Changes in the psychopathological state of patients were assessed. Modifications in pharmacological treatment for psychiatric pathologies and adherence to pharmacological treatment to quit smoking were monitored and recorded. The results regarding safety have been previously reported in detail²².

Interventions

The intervention consisted of a 12-month multimodal individual treatment for smoking cessation, a standardized treatment approach that combines both

4. PUBLICACIONS

Table 1. Patient baseline sociodemographic and smoking characteristics

	Full cohort (n = 90)	Alcohol disorder (n = 29)	Methadone maintenance (n = 30)	Psychotic disorder (n = 31)	p
Demographic characteristics					
Sex, n (%)					
Male	64 (71.1%)	18 (62.1%)	22 (73.3%)	24 (77.4%)	0.401
Female	26 (28.9%)	11 (37.9%)	8 (26.7%)	7 (22.6%)	
Age (years) mean (SD)	44.8 (10.1)	50.7 (10.5)	42 (7.3)	42 (9.8)	0.000
Physical illness, n (%)					0.031
No concomitant diseases	38 (46.3%)	11 (40.7%)	16 (59.3%)	11 (39.3%)	
Cardiovascular disease	8 (9.8%)	6 (22.2%)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	
Respiratory disease	14 (17.1%)	5 (18.5%)	3 (11.1%)	6 (21.4%)	
Cancer	2 (2.4%)	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)	
Infectious diseases	7 (8.5%)	1 (3.7%)	5 (18.5%)	1 (3.6%)	
Others	13 (14.4%)	4 (14.8%)	1 (3.7%)	8 (28.6%)	
Smoking characteristics					
Duration of smoking (years) n (%)					0.005
<20	24 (27%)	3 (10.3%)	8 (26.7%)	13 (43.3%)	
20–30	32 (36%)	8 (27.6%)	14 (46.7%)	10 (33.3%)	
>30	33 (37.1)	18 (62.1%)	8 (26.7%)	7 (23.3%)	
Cigarettes per day (last month) n (%)					0.026
<20	13 (14.4%)	6 (20.7%)	6 (20.7%)	1 (3.2%)	
20–30	53 (58.9%)	17 (58.6%)	20 (66.7%)	16 (51.6%)	
>30	24 (26.7%)	6 (20.7%)	4 (13.3%)	14 (45.2%)	
Cigarettes per day, mean (SD)	26.9 (10.8)	25.9 (10.8)	23.1 (9)	31.5 (11)	0.007
FTND* score n (%)					0.237
Low (≤4)	12 (13.5%)	2 (7.1%)	5 (16.7%)	5 (16.1%)	
Medium (5–6)	25 (28.1%)	6 (21.4%)	12 (40.0%)	7 (22.6%)	
High (≥7)	52 (58.4%)	20 (71.4%)	13 (43.3%)	19 (61.3%)	
FTND* score, mean (SD)	6.9 (2.3)	7.2 (2)	6.2 (2.2)	7.2 (2.4)	0.237
Previous quit attempts, n (%)					0.272
0	32 (35.6%)	9 (31%)	15 (50%)	8 (25.8%)	
1–2	41 (45.6%)	14 (48.3%)	12 (40%)	15 (48.4%)	
>3	17 (18.9%)	6 (20.7%)	3 (10%)	8 (25.8%)	
Previous quit attempts, mean (SD)	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	0.8 (1)	1.7 (1.5)	0.034
Importance to quit score, n (%)					0.669
Low (≤5)	1 (1.1%)	0	0	1 (3.2%)	
Medium (6–7)	5 (5.6%)	2 (6.9%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	
High (≥8)	84 (93.3%)	27 (93.1%)	28 (93.3%)	29 (93.5%)	
Importance to quit score, mean (SD)	8.6 (1.2)	8.6 (1.1)	8.6 (1.1)	8.6 (1.4)	0.669
Confidence to quit score, n (%)					0.042
Low (≤5)	21 (23.3%)	9 (31%)	5 (16.7%)	7 (22.6%)	
Medium (6–7)	29 (32.2%)	3 (10.3%)	14 (46.7%)	12 (38.7%)	
High (≥8)	40 (44.4%)	17 (58.6%)	11 (36.7%)	12 (38.7%)	
Confidence to quit score, mean (SD)	6.1 (2.5)	5.9 (3.4)	6.4 (1.9)	6 (2.1)	0.042

*FTND: Fagerström Test for Nicotine Dependence

pharmacological and psychological interventions²³. In all cases, clinical psychologists administered the intervention or by psychiatrists specialized in tobacco

addiction. All the therapists were members of the Tobacco and Mental Health working group of the Catalan Network of Smoke-Free Hospitals and had

participated in its clinical intervention Guide on the use of tobacco in patients with mental disorders, of which they were co-authors. The protocol applied for the psychological intervention was based on the Guide²⁴, its content in line with the available scientific evidence. The Guide was authored by clinicians from almost all Catalan hospitals with mental health wards and was supported by the Department of Health of the Catalan Government.

All participants were scheduled for an initial visit to collect baseline clinical data, to discuss motivational strategies for smoking cessation, and to prescribe pharmacological treatment with varenicline, which began the day after the initial visit. Patients were expected to quit smoking within the 8th to 14th day after starting pharmacological treatment. This day was termed the 'quit day' or 'D-day'. Pharmacological treatment with varenicline was administered for 12 weeks, starting with an initial dose of 0.5 mg per day for 3 days, 0.5 mg twice a day from day 4 to 7, and 1 mg twice a day for the following 11 weeks.

In the next sessions, the therapist continued to work on the motivation for quitting and on relapse prevention strategies. The visit with the psychological intervention plus the monitoring lasted about 45 minutes. Specifically, the session was carried out in the following way: the patients completed a questionnaire before the visit where information was collected on tobacco consumption, pharmacological treatment, adverse effects, changes in psychiatric treatments and all the measures already described. Of the 45 minutes of the session, between 5 and 10 minutes were devoted to reviewing these data and confirming abstinence by measuring CO, the rest were dedicated to motivation and prevention of relapse, according to the above-mentioned Guide.

The entire treatment regimen (pharmacological treatment and the psychological intervention) was delivered free to the patients. Varenicline was provided by the Department of Health (Public Health Directorate) of the government of Catalonia. The multimodal treatment was performed in public health centers of the Catalan network for mental health and addiction treatment.

Statistical analysis

We used the Kaplan–Meier method to estimate cumulative abstinence (probability of continued abstinence and 95% CI) at one year. We used Cox

regression models to estimate the hazard ratios with 95% CI for relapse at the end of the follow-up, after checking proportionality during follow-up. We used the Stata software program, v.14 (StataCorp; College Station, Texas; USA) for data analysis.

RESULTS

Sample characteristics

Of the 90 patients included in the sample, 29 presented a disorder for alcohol dependence, 30 were patients addicted to heroin who followed a program of methadone maintenance, and 31 presented a psychotic disorder.

Most of the patients (71.1%) in the three groups were males. The mean age of the patients was 44.8 years. Among the three groups, the mean age of the alcoholic group (50.7 years) was significantly greater than the other two groups. There were no significant differences among the groups in terms of educational level: 22.3% did not complete primary school while 43.3% had a high school diploma. In the methadone-maintenance group, 50% of participants were employed versus 16.1% in the psychotic disorder group (64.5% of which received government assistance for their inability to work).

Overall, 53.7% of the patients had some type of physical illness, the most common being respiratory disease (17.1%), cardiovascular disease (9.8%), and infectious disease (8.5%). In the methadone-maintenance group, 59.3% of the patients had no physical illness, a significantly lower proportion than in the other groups ($p=0.031$).

The mean number of cigarettes smoked per day in the overall sample was 26.9, with the highest number (31.5) observed in the psychotic disorder group. All of the patients were highly dependent on nicotine (mean FTND=6.9). The mean level of exhaled CO was 25.3 ppm. Most of the sample (64.5%) had made at least one serious previous attempt to quit smoking, although the patients in the methadone-maintenance group made significantly fewer quit attempts than patients in the psychotic disorder group ($p=0.034$).

Overall, the sample had a mean motivation to quit score on the VAS (0 to 10) of 8.6 points, with a mean score of 6.1 regarding confidence in their ability to successfully quit. The highest confidence levels were observed in methadone-maintenance patients and the lowest in the alcoholic group ($p=0.042$), as shown in Table 1.

Quitting smoking

At 52 weeks after the quit day, the probability of quitting smoking was 0.225 (95% CI: 0.143–0.319). The probability of quitting smoking at 1, 4 and 8 weeks after the quit day, whilst still using varenicline, was 0.486 (95% CI: 0.379–0.584), 0.359 (95% CI: 0.261–0.458) and 0.311 (95% CI: 0.219–0.410), respectively. Patients received varenicline for 12 weeks after the quit day. The probability of abstinence at 12 and 26 weeks after quitting were, respectively, 0.251 (95% CI: 0.166–0.346) and 0.225 (95% CI: 0.143–0.318). Notably, this probability at week 26 was the same as that observed at week 52 (Figure 1).

No relapses in psychiatric illnesses were observed in any of the patients who stopped smoking.

The probability of successfully quitting smoking increased as a function of the previous attempts to quit, patients with more previous attempts had higher probability successfully quitting smoking ($p < 0.01$), as shown in Table 2.

Figure 1. Kaplan–Meier survival curves showing probability of abstinence at one-year of follow-up for all patients

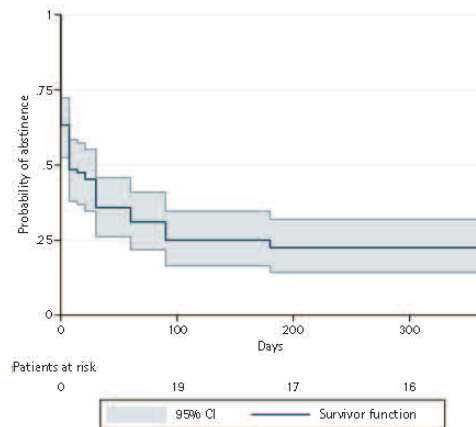


Table 2. Probability of abstinence and hazard ratios for relapse at one-year follow-up

Variables	Probability (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)
Total	0.225 (0.143–0.319)		
Diagnostic group		0.470	
Psychotic disorder	0.254 (0.118–0.415)		1
Alcohol disorder	0.237 (0.098–0.409)		0.87 (0.48–1.58)
Methadone-maintenance	0.177 (0.065–0.335)		1.19 (0.67–2.12)
Sex		0.241	
Male	0.250 (0.150–0.363)		1
Female	0.164 (0.052–0.332)		1.3 (0.78–2.18)
Smoking characteristics			
Duration of smoking (years)		0.786	
<20	0.208 (0.076–0.385)		1
20–30	0.237 (0.107–0.396)		0.83 (0.45–1.52)
>30	0.203 (0.083–0.360)		0.89 (0.49–1.61)
Cigarettes smoked per day last month		0.51	
<20	0.192 (0.033–0.450)		1
20–30	0.244 (0.136–0.450)		1.11 (0.56–2.24)
>30	0.194 (0.065–0.376)		1.26 (0.58–2.72)
FTND* score		0.158	
≤4	0.083 (0.005–0.311)		1
5–6	0.338 (0.161–0.523)		0.56 (0.258–1.211)
≥7	0.184 (0.088–0.307)		0.85 (0.435–1.651)
Previous quit attempts		0.0009	
0	0.044 (0.003–0.183)		1
1–2	0.208 (0.098–0.347)		0.66 (0.39–1.10)
3–5	0.529 (0.276–0.730)		0.28 (0.12–0.63)

Continued

4. PUBLICACIONS

Table 2. Continued

Variables	Probability (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)
Importance to quit score		0.395	
<5	0		1
5-7	0.300(0.123-0.719)		0.30 (0.31-2.94)
>7	0.225(0.141-0.321)		0.36 (0.04-2.66)
Confidence to quit score		0.140	
<5	0.159 (0.040-0.348)		1
5-7	0.197 (0.075-0.360)		0.78 (0.41-1.46)
>7	0.277 (0.146-0.423)		0.60 (0.32-1.10)
Adherence to multimodal therapy		0.0000	
<4 sessions	0		1
4-7 sessions	0.150 (0.037-0.334)		0.36 (0.19-0.70)
>7 sessions	0.417 (0.262-0.565)		0.15 (0.02-0.30)

*FTND: Fagerström Test for Nicotine Dependence, CI: confidence interval.

The same occurred with multimodal treatment adherence, the patients who came at more sessions had a higher probability to quit smoking ($p < 0.01$), shown in Table 2).

Adherence

Only 30 of 90 (33.3%) patients attended the 8 sessions, 21 of which were abstinent at one year of follow-up. One patient of the 22 who were abstinent in week 52 attended seven sessions. The remaining nine patients relapsed before the 52 weeks of follow-up. No differences in adherence were observed between diagnostic groups.

Group differences in the results

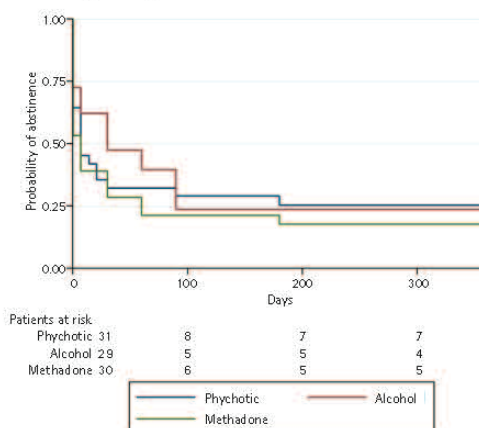
At 52 weeks of follow-up, the highest rate of successful smoking cessation was observed in the psychotic disorder group, at 0.254 (95% CI: 0.118-0.415). By contrast, abstinence rates in the methadone-maintenance and alcoholic groups were, respectively, 0.177 (95% CI: 0.065-0.335) and 0.237 (95% CI: 0.098-0.409), as shown in Figure 2.

The alcohol disorder group obtained the best initial results (i.e. at weeks 1-12) but a high percentage of these patients relapsed during the first three months, especially after the pharmacological treatment was completed. Results in the other two groups were more stable over time (Figure 2). There were no differences between groups in adherence to pharmacological treatment.

Our team assessed the safety of varenicline in a previous study²². In the present study, we again evaluated safety, finding that varenicline was safe

in this sample. The adverse events observed in the psychiatric disorder group in our sample were: dry mouth, flatulence, abnormal dreams, and nausea. According to diagnostic groups, the patients using methadone presented more adverse events than the alcohol group, but we did not observe other significant differences across diagnostic groups²². In our previous study, we reported that reducing the dose to 1 mg/day improved treatment adherence in patients who experienced adverse events and we also found that varenicline did not induce any significant exacerbations of psychiatric symptoms²².

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves showing probability of abstinence at one-year of follow-up according to diagnosis



DISCUSSION

The aim of the present study was to determine the one-year outcomes of a multimodal treatment for smoking cessation intervention consisting of varenicline plus psychological treatment in a sample of alcoholics in remission, methadone-maintenance patients, and patients with psychotic disorders. Our results show that this multimodal therapy can help patients with addictive and psychiatric disorders to quit smoking. Although the success rates in these patient groups were somewhat lower in the first weeks than observed in smokers in the general population¹¹, the results at weeks 24 and 52 were similar^{16,25}.

Despite the relatively small sample size in this study, our results are consistent with those reported in studies with larger sample sizes. The EAGLES trial evaluated smoking cessation in a large sample ($n=4074$) of psychiatric patients, although patients with addictions were excluded in the EAGLES trial, continuous abstinence rates were 18.3% from weeks 9–24¹¹. Grant et al.²⁶ evaluated smoking cessation in alcoholic patients, reporting abstinence rates of 24% at week 4 and 21% at week 9; notably, their six months results (22%) were similar to our outcomes (22.5%). Hurt et al.²⁷ recently published a study with a smaller sample than ours but with similar conclusions, varenicline is safe and efficacious for increasing smoking abstinence rates in smokers with alcohol abuse or dependence.

By contrast, Nahvi et al.²⁸ evaluated 70 methadone-maintained patients treated with varenicline, reporting an abstinence rate at six months of only 8.6%; while the reason for this lower rate compared to ours is not clear; it may be at least partially due to the type of psychotherapy offered in multimodal approach given that Nahvi et al. administered the same pharmacological treatment.

Compared to the EAGLES trial, the patient sample in our study had more severe psychopathological disorders and a greater level of tobacco dependence. However, the samples in both studies achieved similar abstinence rates during the pharmacological treatment phase, which decreased sharply in both studies after finalization of pharmacological treatment. This finding supports the efficacy of varenicline in these patient populations, although it is worth noting that varenicline was somewhat less effective in these patients than in the general population.

Hitsman et al.²⁹ concluded that the combination of cognitive behavioral therapy with motivational strategies and pharmacotherapy could improve smoking cessation outcomes in patients at mental health centers. Our findings confirm this conclusion, as we achieved good outcomes by using a comprehensive treatment approach (i.e. a multimodal intervention) at all participating centers. In our treatment program, all of the treating therapists were either psychologists or psychiatrists with extensive training in psychiatric pathology and addictions. In addition, the treatment centers were all reference centers for psychiatry, addictions, and smoking cessation. The participating centers were members of the working group on mental health and smoking, promoted by the Catalan Network of Smoke-Free Hospitals, and are thus especially prepared and motivated to provide smoking cessation aid to mental health patients.

One impediment to improving the outcomes of smoking cessation programs is the difficulty of standardizing non-pharmacological interventions. Numerous studies have evaluated pharmacological treatments, but few have assessed the different types of psychological interventions, and even fewer have investigated the influence of using a combined approach involving both pharmacological and psychological interventions. The present study adds valuable data, but additional observational or—ideally—randomized controlled studies are needed to better assess the factors described by Hitsman et al.²⁹.

Few studies have evaluated tobacco cessation in methadone-maintained patients. However, the studies carried out to date in this population have reported six-month cessation rates of 5.2%³⁰, 5.4%³¹ and 8.6%²⁸; by contrast, we obtained a cessation rate of 17.7%. Perhaps our results are better due to the multimodal treatment, although it is difficult to make a comparison between studies when talking about psychological intervention, because many of them do not explain what type of intervention they perform.

Patients in the methadone group participate in a harm reduction program, but have not gone through the process of giving up the addictive substance and therefore would not benefit from the relapse prevention experience of alcoholic patients. Several studies suggest that the experience of giving up one drug is useful when trying to give up other drugs²⁶. Continued drug use, even if the drug is methadone,

may interfere with patients' cognitive abilities and brain neurochemistry, making it harder for them to achieve and maintain abstinence³².

An important finding of our study is that, of all the patient-related baseline variables, the number of previous smoking cessation attempts was the strongest predictor of success, a finding that is consistent with previous reports³³. However, the factors that trigger quit attempts in this population are poorly understood and more studies are needed to better characterize the factors that motivate multiple quit attempts. Motivation, as other authors reported³⁴, or aspects related to skill acquisition, could be among the factors that facilitate quitting smoking and also prevent relapses. Whatever the relevant factor, it seems reasonable to point out that interventions that promote quit attempts may improve the likelihood of mid- to long-term smoking cessation.

Study strengths and limitations

The main limitation of this study is the small sample size. Nevertheless, our findings were consistent with those obtained in studies involving larger sample sizes, such as the EAGLES trial and others^{11,26}. Another potential limitation is the risk of variation in treatment due to the multicenter study design (11 different centers and a large number of therapists). Although the intervention was standardized by a common protocol, some therapist-related and location-related differences are possible. However, these differences are common in real-world clinical practice. In fact, a strength of this study is that it was conducted in a real clinical environment. Moreover, this study is one of the few to assess the efficacy of varenicline in an addicted population. Moreover, the one-year follow-up is longer than most other studies, which usually have a shorter follow-up period, lasting only until the end of pharmacological treatment. Moreover, we also measured exhaled CO levels to verify patient-reported abstinence. Finally, because the drug treatment was fully funded and closely monitored, we were able to closely assess treatment adherence, which is not always the case, due to the economic cost of the treatment, in a real-world environment such as a clinical setting that can confound results.

CONCLUSIONS

The results obtained in this study support the use

of multimodal treatment with varenicline in patients with alcohol addiction in remission, patients on methadone maintenance, and patients with stable psychotic disorders. Previous smoking cessation attempts were predictive of smoking cessation success in these patients. The high smoking prevalence rates in these patient populations impose a high burden in terms of morbidity and mortality. For this reason, it is essential to better identify the factors that would most likely improve the outcomes of smoking cessation treatments in these patient populations.

*Tobacco Group of the Catalan Network for Addiction Treatment:

Montse Ballbè, Margarita Cano, Blanca Carcolé, Teresa Fernández, Àngela Martínez, Sílvia Mondon, Gemma Nieva, Cristina Pinet, Antònia Raich, Pilar Roig, Imma Serra, Jaume Serrano.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf. Published, 2008. Accessed July 12, 2018.
2. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-2610. doi:10.1001/jama.284.20.2606
3. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(11):1107-1115. doi:10.1001/archpsyc.61.11.1107
4. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2003;17(4):259. doi:10.1037/0893-164x.17.4.259
5. Purvis TL, Nelson LA, Mambourg SE. Varenicline use in patients with mental illness: an update of the evidence. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010;9(3):471-482. doi:10.1517/14740331003657133
6. Brown S. Causes of the Excess Mortality of Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(3): 212-217. doi:10.1192/bjp.177.3.212
7. Osborn DJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative Risk of Cardiovascular and Cancer Mortality in People with Severe Mental Illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(2):242-249. doi:10.1001/archpsyc.64.2.242
8. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry SJ. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline Executive Summary. *Respiratory Care*.

4. PUBLICACIONS

- 2008;53(9):1217-1222.
9. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(11):845-856. doi:10.7326/0003-4819-145-11-200612050-00142
 10. Thurgood SL, McNeill A, Clark-Carter D, Brose LS. A systematic review of smoking cessation interventions for adults in substance abuse treatment or recovery. *Nicotine & Tobacco Research*, 2016;18(5):993-1001. doi:10.1093/ntr/ntv127
 11. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0
 12. Etter J. Cytisine for Smoking Cessation: A Literature Review and a Meta-Analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(15):1553-1559. doi:10.1001/archinte.166.15.1553
 13. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(15):1571-1577. doi:10.1001/archinte.166.15.1571
 14. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63(8):717-724. doi:10.1136/thx.2007.090647
 15. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. doi:10.1001/jama.296.1.56
 16. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2010;121(2):221-229. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008
 17. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest Journal*. 2011;139(3):591-599. doi:10.1001/jama.296.1.64
 18. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):761-768. doi:10.1016/S2213-2600(15)00320-3
 19. Pichot P, Lopez-Ibor J, Valdes M. DSM-IV: breviarío criterios diagnosticos. I. Barcelona: Masson; 1997: 136.
 20. Lopez-Castroman J, Cerrato L, Beziat S, Jausent I, Guillaume S, Courtet P. Heavy tobacco dependence in suicide attempters making recurrent and medically serious attempts. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016;160:177-182. doi:10.1016/j.drugaledep.2016.01.004
 21. Middleton ET, Morice AH. Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. *Chest*. 2000;117(3):758-763. doi:10.1378/chest.117.3.758
 22. Raich A, Ballbè M, Nieva G, et al. Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Psychiatric and Addicts Patients. *Substance Use & Misuse*. 2016;51(5):649-657. doi:10.3109/10826084.2015.1133646
 23. Garcia-Portilla, Garcia-Alvarez, Saiz PA, et al. Effectiveness of a Multi-Component Smoking Cessation Support Programme (McSCSP) for Patients with Severe Mental Disorders: Study Design. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(1):373-389. doi:10.3390/ijerph110100373
 24. Ballbè M, Bruguera E, Vega MC, et al. Guia de intervenció clínica en el consum de tabaco en pacients con trastorno mental. Barcelona: Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum, Institut Català d'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya; 2012: 22-27. <https://www.xhsf.cat/dl.php?id=460>. Accessed July 12, 2018.
 25. Benli AR, Erturhan S, Oruc MA, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tobacco Induced Diseases*. 2017;15(February). doi:10.1186/s12971-017-0116-0
 26. Grant KM, Kelley SS, Smith LM, Agrawal S, Meyer JR, Romberger DJ. Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. *Alcohol*. 2007;41(5):381-391. doi:10.1016/j.alcohol.2007.03.011
 27. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, et al. Mortality following inpatient addictions treatment: Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA*. 1996;275(14):1097-1103. doi:10.1001/jama.275.14.1097
 28. Nahvi S, Ning Y, Segal KS, Richter KP, Arnsten JH. Varenicline efficacy and safety among methadone maintained smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2014;109(9):1554-1563. doi:10.1111/add.12631
 29. Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George TP. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J Psychiatry*. 2009;54:368-378. doi:10.1177/070674370905400604
 30. Stein MD, Weinstock MC, Herman DS, Anderson BJ, Anthony JL, Niaura RA. Smoking cessation intervention for the methadone-maintained. *Addiction*. 2006;101(4):599-607. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01406.x
 31. Stein MD, Caviness CA, Kurth ME, Audet D, Olson J, Anderson BJ. Varenicline for Smoking Cessation Among Methadone-Maintained Smokers: A Randomized Clinical Trial. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133(2):486-493. doi:10.1016/j.drugaledep.2013.07.005
 32. Janke van Holst R, Schilt T. Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users. *Current Drug Abuse Reviews*. 2011;4(1):42-56. doi:10.2174/1874473711104010042

33. Martínez C, Guydish J, Le T, Tajima B, Passalacqua E. Predictors of quit attempts among smokers enrolled in substance abuse treatment. *Addictive Behaviors*. 2015;40:1-6. doi:10.1016/j.addbeh.2014.08.005
34. Piñeiro B, López-Durán A, del Río EF, Martínez U, Brandon TH, Becoña E. Motivation to quit as a predictor of smoking cessation and abstinence maintenance among treated Spanish smokers. *Addictive Behaviors*. 2016;53:40-45. doi:10.1016/j.addbeh.2015.09.017

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests, financial or otherwise, related to the current work. C. Pinet reports personal fees and non-financial support from Pfizer, outside the submitted work. The rest of the authors have also completed and submitted an ICMJE form for disclosure of potential conflicts of interest.

FUNDING

This work was supported by the Catalan Ministry of Health (Public Health Directorate), which funded the pharmacological treatment. M. B. and E. F. are supported by the Ministry of Universities and Research, Government of Catalonia (2017SGR319). E. F. was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Government of Spain (INT16/00211 and INT17/00103), co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER).

PROVENANCE AND PEER REVIEW

Not commissioned; externally peer reviewed.

Tob. Induc. Dis. 2018;16(December):58
<https://doi.org/10.18332/tid/99541>

5. DISCUSSIÓ CONJUNTA

5. DISCUSSIÓ

Les evidències científiques sobre els efectes perjudicials de fumar en pacients psiquiàtrics són clares, tant des de la perspectiva de salut, qualitat i esperança de vida d'aquests pacients (36,37) com des dels efectes sobre l'evolució de la seva patologia psiquiàtrica (45,46). Tot i així encara les recomanacions i intervencions per deixar de fumar en aquests pacients són molt inferiors (58) a les recomanacions que fa la pròpia APA des del 1996, en que va donar la seva recomanació basada en l'evidència sobre la necessitat de deshabitució tabàquica dels pacients psiquiàtrics (57, 26).

Aquesta discrepància possiblement té a veure amb mites i creences molt instaurats tant en la societat com en els propis professionals sanitaris (26, 110). Els resultats d'aquesta tesi aporten dades en el nostre context que qüestionen algunes d'aquestes creences i posen de relleu la importància de fer intervenció de deshabitució tabàquica amb aquests pacients.

Tradicionalment des dels professionals de salut mental s'ha posat poca atenció al tabaquisme dels pacients. Des dels serveis de salut més generalistes també s'ha considerat el pacient psiquiàtric com a un pacient molt complex i difícil que li costa deixar de fumar i que per tant cal deixar aquest tipus d'intervenció per als serveis especialitzats (70). D'altra banda la formació en tractament del tabaquisme entre els professionals de la salut i els especialistes en psiquiatria, psicologia i infermeria especialitzada en salut mental ha estat gairebé nul·la (111) (annex 1). Per això, fins fa relativament poc temps, pocs professionals han fet intervenció sobre el tabaquisme d'aquests malalts (112).

En el primer article es presenten dades que mostren com les persones amb antecedents psiquiàtrics sí que volen deixar de fumar, ja que un 58% de la mostra de pacients que es visiten a la unitat de tabaquisme pateixen o han patit en algun moment de la seva vida un problema psiquiàtric. Hem posat de

manifest que aquests pacients no presenten diferències significatives en els resultats de deshabitació tabàquica respecte de la resta de la mostra que no ha presentat mai cap antecedent psiquiàtric. El que tots els pacients tenen en comú és el fet de que són fumadors greus amb un alt nivell de dependència, el que els estudis consideren fumadors “recalcitrants” (*heavy or hard-core smokers* en la literatura internacional) (113).

Els resultats obtinguts en aquest primer estudi ens mostren com la teràpia multicomponent facilita l'èxit en deixar de fumar al mes, tres mesos, sis mesos i dotze mesos. Característiques socio-ambientals com el nivell d'estudis o no conviure amb fumadors són predictores d'èxit en deixar de fumar amb aquesta teràpia, no ho són en canvi altres característiques com el sexe, presentar antecedents o malalties psiquiàtriques en el moment present o altres característiques del consum de tabac. La combinació de tractament farmacològic i psicològic augmenta les taxes d'èxit en la teràpia multicomponent i la teràpia psicològica única també obté resultats positius.

Així doncs aquests resultats junt amb el d'altres estudis publicats indiquen que els pacients amb malalties psiquiàtriques, tot i tenir resultats lleument inferiors en les taxes de cessació als de la població general (90), poden deixar de fumar i obtenen els mateixos resultats que els grans fumadors sense malalties psiquiàtriques.

La majoria d'articles i guies publicades recomanen que caldria tenir en compte algunes consideracions: a) iniciar la deshabitació tabàquica en una fase no aguda de la seva malaltia psíquica, b) valorar adequadament el seu nivell d'addicció a la nicotina, en la major part dels casos requeriran d'un abordatge de cessació tabàquica d'alta intensitat que combini tractament farmacològic, psicològic i conductual i fer un seguiment prolongat en el temps c) els tractaments farmacològics considerats de primera línia es poden utilitzar en la

majoria de pacients psiquiàtrics sempre i quan es tinguin en compte les contraindicacions amb els altres tractaments farmacològics que pren el pacient, i d) caldrà revisar el tractament farmacològic psiquiàtric a mesura que assoleixi l'èxit en la deshabitució tabàquica (71, 89, 114).

La qüestió està possiblement en com millorar l'eficàcia dels tractaments de deshabitució tabàquica en els pacients amb un alt nivell de dependència amb o sense antecedents psiquiàtrics.

Els abordatges psicològics del tabaquisme

Tant els resultats del nostre estudi com la majoria d'estudis publicats sobre fumadors amb un nivell d'addicció greu, ens mostren que afegir teràpia psicològica al tractament farmacològic millora les possibilitats d'èxit i viceversa (94).

En l'estudi de l'article 1 s'observa que el nivell de dependència basal es mostra com un bon predictor de l'èxit en deixar de fumar al mes i als tres mesos (període en que s'utilitza tractament farmacològic) però no als sis ni als dotze mesos. Això pot ser degut a que el test de Fagerström àmpliament utilitzat com a mesura de dependència, és un bon indicador de la dependència física del fumador, però no tant la dependència psicològica (115). Les persones amb un alt nivell de dependència física són les que més es beneficien del tractament farmacològic (116). En canvi quan analitzem els resultats de l'abstinència tabàquica a llarg termini, el que pot estar determinant les recaigudes no és tant el nivell de dependència física si no la dependència psicològica i la capacitat de desenvolupar estratègies de prevenció de recaigudes (117). Així mateix en aquest estudi s'observa com el subgrup que fa deshabitució sense tractament farmacològic, només amb abordatge psicològic, presenta més recaigudes en la fase inicial del tractament, però passats els tres primers mesos es mantenen estables i no hi ha gairebé recaigudes, la qual cosa s'explicaria també pel fet que aquest abordatge pot ser insuficient per a les persones amb una elevada

dependència física, però en canvi facilitaria que els pacients desenvolupin estratègies de prevenció de recaigudes que els facilitarien l'èxit del tractament a llarg termini. Mentre que els pacients que utilitzen tractament farmacològic que els disminueix l'impuls de consumir de forma significativa, desplegarien menys aquestes habilitats i tindrien més recaigudes a mig i llarg termini quan deixen el tractament farmacològic.

Aquest procés es pot observar també en el segon estudi quan s'analitzen els resultats del tractament en el 3er article. Hem observat com els pacients que es mantenen abstinents als 6 i 12 mesos són gairebé estables i les recaigudes es donen durant les primeres fases del tractament i al deixar el tractament farmacològic. És a dir alguns pacients que havien aconseguit l'abstinència mentre feien el tractament farmacològic recauen en acabar aquest tractament. Com hem indicat abans, això possiblement és degut a que aquests pacients no han desenvolupat estratègies de prevenció de recaigudes que els ajudin a fer front a la dependència psicològica, mentre que els que sí que ho han fet es mantenen abstinents al llarg del seguiment.

Tot i això, les intervencions psicològiques per a la deshabituació tabàquica s'han estudiat menys que els tractaments farmacològics i sovint les publicacions són poc precises en quin tipus d'intervencions es porten a terme concretament. En els darrers anys les teràpies psicològiques per a les addiccions han evolucionat: les teràpies "de tercera generació" han mostrat un bon nivell d'eficàcia en el tractament de les addiccions. Si bé és per la deshabituació tabàquica a on aquestes teràpies s'han aplicat menys, sí que hi ha algunes publicacions que indiquen que poden ser prometedores també en aquest camp, especialment la teràpia d'acceptació i compromís així com les teràpies de prevenció de recaigudes basades en *mindfulness*, sobre els quals comença a haver-hi alguns nivells d'evidència (118-121).

El més rellevant de les teràpies de tercera generació és que introdueixen en el camp de les addiccions un canvi de paradigma, ja que no es basen tant en l'evitació dels estímuls, com s'havia fet tradicionalment en el tractament de les addiccions sinó que posen l'èmfasi en l'acceptació del malestar i en la regulació emocional (122-124), això comporta un canvi important en les tècniques psicològiques que s'apliquen per a la defusió cognitiva i la regulació emocional, que es treballen amb pràctiques de *mindfulness*, experiments conductuals, metàfores, accions compromeses, entre d'altres (veure annex 2) (125).

D'altra banda les teràpies de tercera generació han coincidit en el seu moment d'expansió amb el desenvolupament de les teràpies psicològiques amb suports digitals, per això s'han pensat molt per poder aplicar en diferents formats digitalitzats que possibiliten un més gran abast, arribant a més (126). Calen encara més estudis per poder afirmar que hi ha un nivell d'evidència sòlida del resultat d'aquestes teràpies per deixar de fumar, així com també de les seves modalitats digitalitzades. Aquestes teràpies de tercera generació semblen prometedores, s'estan realitzant nombrosos estudis per a la seva aplicació en deshabitució del tabaquisme i possiblement en pocs anys podrem parlar d'evidència per a les teràpies de tercera generació en tabaquisme, com ja passa en altres addiccions i de les seves aplicacions mitjançant per exemple, de dispositius i aplicacions de mòbil (127).

El tractament farmacològic del tabaquisme

D'altra banda però el que es conclou en el primer estudi és que la deshabitució tabàquica és més exitosa quan combinem tractament farmacològic amb teràpia psicològica. El tractament amb vareniclina és un dels que ha assolit més bons resultats en els darrers anys i dels més utilitzats, però existien certes reserves respecte al seu ús en pacients psiquiàtrics.

Des del 2005, en que es va aprovar la vareniclina per al tractament de deshabitució del tabac, han aparegut diverses alertes de seguretat en relació

al seu ús per part d'aquests pacients. L'any 2006 els organismes de farmacovigilància europeus i nord-americans van notificar una possible associació de la vareniclina amb complicacions neuropsiquiàtriques com agitació, agressivitat, alteracions del son, ànim depressiu, ideació suïcida, intents de suïcidi i suïcidi consumat en pacients amb i sense antecedents psiquiàtrics. Això va comportar la publicació per part de la FDA d'una sèrie d'avertiments de l'ús d'aquest fàrmac en pacients psiquiàtrics (128). Una nova anàlisi dels esdeveniments adversos psiquiàtrics a partir de 10 assajos clínics aleatoritzats amb 3.091 pacients tractats amb vareniclina, no va trobar un increment significatiu d'altres efectes adversos que no fossin els trastorns del ritme de la son, amb un bon nivell de seguretat per a la resta d'efectes prèviament notificats, per la qual cosa es va estendre àmpliament el seu ús en aquests pacients (129,130).

El 2016 es va publicar l'estudi EAGLES (90) amb un disseny prospectiu i una mostra àmplia tant de població general com persones amb malalties psiquiàtriques que esvaïa definitivament tots els dubtes sobre la seguretat d'aquest fàrmac en pacients psiquiàtrics, ja que no hi havien diferències significatives pel que fa als efectes adversos, entre les persones que presentaven antecedents psiquiàtrics i les que no, com tampoc entre el grup placebo i el grup tractament. Tot i així l'estudi EAGLES inclou una mostra de pacients psiquiàtrics amb un cert biaix, ja que la majoria d'aquests pacients presenten trastorns afectius (70%) o d'ansietat (20%), mentre que les persones amb trastorns psicòtics són només un (9%) de la mostra de pacients psiquiàtrics i no es van incloure persones amb trastorns addictius, que era un dels motius d'exclusió.

El treball presentat en aquesta tesi en l'article 2 sobre seguretat de la vareniclina, ve a complementar els resultats del EAGLES, ja que aporta dades

sobre una tipologia de pacient psiquiàtric diferent, arribant a conclusions i resultats molt similars respecte a efectes adversos i seguretat de la vareniclina.

La vareniclina presenta un bon nivell de tolerància en pacients amb patologies psiquiàtriques i addiccions que prenen altres tractaments farmacològics psiquiàtrics, la tolerància al tractament i els efectes adversos que presenten els pacients psiquiàtrics de la nostra mostra són similars als presentats en altres estudis en pacients de la població general (90,130). D'altra banda quan apareixen efectes adversos la reducció de dosis a 1mg/d manté l'efectivitat i és útil per millorar la tolerància al tractament com ja havien mostrat altres estudis en població general (79).

L'associació entre ideació suïcida i tractament amb vareniclina en el grup de pacients estudiats presenta la mateixa freqüència que s'ha descrit en altres estudis en la població general (51,52). Així doncs els resultats del nostre estudi permeten recomanar la prescripció del tractament amb vareniclina en pacients psicòtics i addictes. La relació risc-benefici per aquests pacients entre deixar de fumar i els possibles efectes adversos del tractament farmacològic per fer-ho es favorable envers el primer, ja que deixar de fumar millora el pronòstic a llarg termini de la seva patologia psiquiàtrica i disminueix el risc d'ideació autolítica, a més de millorar la seva salut física mentre que els riscos associats al tractament són poc freqüents i lleus.

Els resultats de la deshabitució tabàquica en pacients psiquiàtrics

Pel que fa als resultats de la deshabitució tabàquica, en l'estudi EAGLES els pacients amb antecedents psiquiàtrics obtenen índexs més baixos en la cessació tabàquica tant a les 12 com a les 24 setmanes, que els pacients sense antecedents psiquiàtrics, tot i que les diferències no són significatives. Els resultats pel que fa a la cessació dels pacients del nostre estudi (article 3) són superiors als obtinguts en l'estudi EAGLES, similars als obtinguts en altres estudis amb pacients amb problemes d'alcohol (131) i superiors als obtinguts

en estudis amb pacients en programes de metadona (132). Aquests bons resultats podrien ser deguts com al fet que en pacients amb un alt nivell d'addicció o pacients psiquiàtrics, afegir tractament psicològic al tractament farmacològic millora els resultats de l'abstinència (94), com hem fet en el nostre estudi, en el qual tots els pacients a més del tractament farmacològic segueixen teràpia multicomponent per deixar de fumar.

Tot i així tant, en els estudis publicats com en la nostra mostra, els pacients en programa de manteniment amb metadona obtenen resultats inferiors als pacients amb dependència de l'alcohol. Això podria ser degut a que els pacients en programa de metadona segueixen un programa de reducció de danys però no han desenvolupat estratègies de prevenció de recaigudes, a diferència dels pacients amb dependència de l'alcohol de la nostra mostra, que han desenvolupat aquestes estratègies. En aquest sentit i sense establir quin seria el mecanisme alguns estudis publicats indiquen que l'experiència en deixar una droga podria ser útil per deixar-ne altres (133).

D'altra banda el fet que els resultats a llarg termini són millors que en altres estudis, pot ser degut al tipus d'intervenció psicològica i al fet que els professionals són experts en salut mental i en tabaquisme.

Aportacions i implicacions de la investigació

Els resultats d'aquesta tesi aporten evidència sobre la plausibilitat de les intervencions per deixar de fumar en pacients amb patologia psiquiàtrica i/o addiccions.

El nostre estudi publicat en els articles 2 i 3 vindria a complementar els resultats obtinguts en l'estudi EAGLES, ja que els pacients de la mostra que presentem són pacients alguns d'ells amb diagnòstics diferents, amb un seguiment més a llarg termini i amb una intervenció psicològica més intensiva.

Un resultat rellevant és el fet que s'observa que com a major nombre d'intents de deixar de fumar més possibilitats d'èxit en la cessació tabàquica.

Deixar de fumar en aquests pacients amb trastorns psiquiàtrics afavoreix l'adherència al tractament, millora l'evolució de la seva patologia psiquiàtrica, disminueix el risc de consum de substàncies addictives en els pacients psicòtics (la qual cosa disminueix el risc de conductes suïcides, delictives o altres complicacions associades al consum) (54) disminuint també les recaigudes en el consum de substàncies en els pacients addictes (41,109). Per això, hauria de ser prioritari des de tots els serveis de salut mental i addiccions promoure la deshabitució tabàquica d'aquests pacients.

La deshabitució tabàquica s'està promovent cada vegada més en pacients psiquiàtrics, des de la majoria de dispositius dels sistema públic de salut. Però no és així en pacients addictes, en que el tabaquisme es considera una "addicció menor" (108) i no se li dona la importància, amb el resultat que en la majoria de dispositius per pacients addictes (comunitats terapèutiques, unitats de patologia dual, etc) no només no es promouen tractaments de deshabitució sinó que es permet fumar i el tabac és utilitzat com a recompensa.

També cal remarcar la importància de treballar la motivació per iniciar una deshabitució tabàquica, ja que com es desprèn dels resultats d'aquest estudi, quants més intents de deixar de fumar han tingut els pacients, més probabilitat d'èxit presenten. El nostre estudi posa de manifest aquesta associació en pacients psiquiàtrics, com ja s'havia descrit en altres tipologies de pacients. Aquesta observació té importants implicacions per potenciar la importància de fer intervencions en tabaquisme en pacients psiquiàtrics o addictes des de tots els dispositius de salut que estan en contacte amb ells.

Limitacions i fortalezes

Els estudis d'aquesta tesi presenten alguns punts febles. En primer lloc es tracta d'estudis observacionals sense aleatorització, i tant sols permeten

establir associacions que si bé són suggestives, no permeten establir causalitat. Malgrat això, aquest tipus d'estudis són importants perquè complementen als assajos clínics i ens informen que els resultats d'aquests es reproduïen en entorns naturalístics, afegint validesa externa al coneixement actual sense perjudici excessiu de la desitjada validesa interna i control de tots els potencials biaixos i factors de confusió –cosa que tampoc està garantida en un assaig clínic que no s'executi molt escrupolosament. L'estudi que origina els articles 2 i 3 està fet amb una mostra relativament petita de pacients. Això limita les anàlisis detallades per subgrups i l'estratificació de diverses variables simultàniament per contrastar la consistència dels resultats. Malgrat aquesta limitació, el fet que els resultats siguin molt similars als obtinguts en altres estudis amb mostres molt més grans, fa pensar que la mostra pot ser suficient per detectar l'efecte. Per exemple hem obtingut resultats comparables als de l'estudi EAGLES que comptava amb una mostra superior als 4000 participants.

Aquesta tesi presenta també alguns punts forts que val la pena comentar. En primer lloc aporta dades sobre resultats de tractaments de deshabitació tabàquica, de seguretat i d'eficàcia en pacients psiquiàtrics amb patologia greu com són els pacients psicòtics, els pacients amb dependència de l'alcohol o els dependents d'opiacis en tractament amb metadona en el nostre entorn. Es tracta de pacients psiquiàtrics amb patologies que s'han tingut molt poc en compte en la recerca sobre deshabitació tabàquica. Això és molt evident pel que fa als pacients amb addiccions, que sovint són criteri d'exclusió en la majoria d'estudis. És especialment remarcable les escasses publicacions en pacients amb addicció als opiacis en programes de metadona.

Tot i les limitacions mencionades, una aportació de la nostra investigació gràcies a la inclusió de pacients amb una tipologia diversa a la feta en estudis previs, és l'associació observada amb el nombre d'intents previs per deixar de fumar amb l'èxit en la deshabitació tabàquica. Aquesta associació ja s'havia

observat en altres tipologies de fumadors, però no s'havia posat prèviament de manifest en pacients amb addiccions. Aquests resultats obren la porta a la recerca addicional que ens permeti assolir un major nivell d'evidència i la seva translació a la pràctica clínica.

Així mateix, el fet que el nombre d'intents previs de deshabitució tabàquica és un predictor d'èxit d'aquesta, ja s'havia vist en altres tipologies de fumadors, però no s'havia mostrat en aquests tipus de pacients, la qual cosa també és una aportació de la nostra investigació, que requerirà més recerca per tal d'assolir un major nivell d'evidència.

Entre els punts forts que donen validesa interna als estudis cal esmentar la utilització de la mesura de CO en l'aire exhalat per contrastar la deshabitució. Aquesta és la mesura objectiva d'abstinència al tabac per excel·lència preferible la informació autoreportada pel pacient que molts estudis previs han utilitzat. Igualment, disposar de seguiment dels pacients a 52 setmanes és un tret d'aquesta investigació a diferència d'estudis previs amb seguiments limitats a 24 setmanes o menys, que no permeten observar recaigudes tardanes segurament degudes a la retirada del fàrmac i a la manca d'habilitats de prevenció de recaigudes, com hem posat de manifest en el nostres estudi.

5. DISCUSSIÓ CONJUNTA

6. CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

1. Els pacients psiquiàtrics estan motivats per deixar de fumar i acudeixen als centres de deshabitació per seguir tractament.
2. Els resultats obtinguts en els programes de cessació en pacients amb malalties psiquiàtriques i addicions, tot i ser lleument inferiors als de la població general, són molt similars als dels fumadors greus sense malalties psiquiàtriques, quan reben una intervenció intensiva multicomponent (combinant tractament farmacològic i psicològic).
3. Els intents previs per deixar de fumar i seguir un programa multicomponent amb tractament farmacològic i psicològic augmenten les probabilitats d'èxit en deixar de fumar en aquests pacients.
4. Els tractaments farmacològics amb vareniclina són ben tolerats en pacients amb trastorns mentals i presenten efectes adversos similars als de la població general.

7. REFERÈNCIES

7. REFERÈNCIES

1. World Health Organization WHO. MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. Geneva WHO, 2008.
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017.
3. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA), 2017.
4. Department de Salut, Generalitat de Catalunya. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya (ESCA), 2010.
5. Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, Benach J, Ariza C, Ramon JM, et al. Social Class, Education, and Smoking Cessation: Long-Term Follow-Up of Patients Treated at a Smoking Cessation Unit. *Nicotine Tob Res.* 2006; 8(1):29-36.
6. Villalbí JR, Daban F, Pasarín MI, Rodríguez-Sanz M, Borrell C. Quitting and prevalence of smoking: gender, social class, and primary health care. *Aten Primaria.* 2008; 40(2):87-92.
7. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tob Control.* 2005; 14(2):106-13.
8. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008; 10:1691-1715.
9. Segunda Encuesta Nacional de Salud a Población Gitana 2014 https://www.gitanos.org/upload/77/10/encuesta_salud_gitana_2014.pdf
10. World Health Organization. WHO Tobacco Fact Sheet nº339. Updated May 2014. <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs339/en/>

11. Hernández-García I, Sáenz-González MC, González-Celador R. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en el año 2006. En: Anales del sistema sanitario de Navarra. SciELO Espana; 2010. p. 23–33.
12. Córdoba García R. Prevalencia y mortalidad por tabaco en España. Med Clínica. 2015;145(12):532-3.
13. Banegas JB, Díez LG, Rodríguez-Artalejo F, González JE, Graciani AP-R, Villar FA. Smoking-attributable deaths in Spain in 1998. Med Clin (Barc). 2001;117(18):692–694.
14. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. N Engl J Med. 2015; 372(7):631-640.
15. World Health Organization WHO. The World Health Organization Report 2003: Shaping the Future. 2003.
16. Fernández E. Spain: going smoke free. Tob Control. 2006;15(2):79-80.
17. Fernández E, Nebot M. Spain: Beyond the «Spanish model» to a total ban. Vol. 20. 2011. 6 p.
18. Grupo de trabajo en tabaquismo de la Sociedad Española de Epidemiología. Evaluación de las políticas de control del tabaquismo en España (Leyes 28/2005 y 4272010). Revisión de la evidencia. 2017. <https://pdfs.semanticscholar.org/5410/b6efb0b1b070416ffc9d63f3dff607b4e574.pdf>
19. Martínez C, Fu M, Martínez-Sánchez JM, Antón L, Fernández P, Ballbè M, et al. Impact of a long-term tobacco-free policy at a comprehensive cancer center: a series of cross-sectional surveys. BMC Public Health. 2014; 14:1228.
20. World Health Organization Europe. Roadmap of actions to strengthen implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in the European Region 2015–2025: making tobacco a thing of the past. Working document. Regional Committee For Europe 65th Session. Vilnius, Lithuania, 14-17 September 2015.
21. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. JAMA. 2000 ;22; 284(20):2606-10.

22. de Leon J, Diaz FJ. Smoking in bipolar and schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(4):368-9; author reply 369.
23. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. 2010; 100(12):2464-72.
24. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings.
https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2k10MH_Findings/2k10MH_Findings/2k10MHResults.htm
25. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor mental health and reduced decline in smoking prevalence. *Am J Prev Med*. 2015; 49(3):362–369.
26. Ballbè M, Sureda X, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Saltó E, Gual A, et al. Secondhand smoke in psychiatric units: patient and staff misperceptions. *Tob Control* 2015; 24(3):212-20.
27. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 ;61(11):1107-1115.
28. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(3):248-54.
29. Purvis TL, Nelson LA, Mambourg SE. Varenicline use in patients with mental illness: an update of the evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(3):471-82. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740331003657133>
30. Jané-Llopis E, Matytsina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug Alcohol Rev*. 2006; 25(6):515-36.
31. Lee C-H, Lee J-M, Wu D-C, Hsu H-K, Kao E-L, Huang H-L, et al. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel

- quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer*. 2005; 113(3):475-82.
32. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol*. 2006; 29(3):193-8.
33. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in Increased Mortality Rates, Years of Potential Life Lost, and Causes of Death Among Public Mental Health Clients in Eight States. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(2).
34. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328:1519.
35. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*. 2011; 343:d5422.
36. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(4):334-41.
37. Chang C-K, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PloS One*. 2011; 6(5):e19590.
38. Brown S. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000; 177(3):212-7.
39. Osborn DJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the united kingdom's general practice research database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(2):242-9.
40. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A Brief Mental Health Outcome Scale: Reliability and Validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry*. 1995; 166(5):654-9.

41. Montoya ID, Herbeck DM, Svikis DS, Pincus HA. Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict.* 2005;14(5):441-54.
42. Herbeck DM, Fitek DJ, Svikis DS, Montoya ID, Marcus SC, West JC. Treatment compliance in patients with comorbid psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict.* 2005; 14(3):195-207.
43. Venable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. *Psychology of Addictive Behaviors.* 2003, 17.4: 259-65.
44. Champion J, Checinski K, Nurse J. Review of smoking cessation treatments for people with mental illness. *Adv Psychiatr Treat.* 2008; 14(3):208-16.
45. John U, Meyer C, Rumpf H-J, Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity—a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 76(3):287–295.
46. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64(18):1917-21.
47. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs.* 2001; 15(6):469-94.
48. Koob G F, Volkow N D. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 217–38. Epub 2009/08/28. doi: 10.1038/npp. 2009.110 PMID: 19710631.
49. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(8):760-73.
50. Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Statham DJ, et al. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med.* 2000; 30(2):443-54.

51. Kessler RC, Borges G, Sampson N, Miller M, Nock MK. The association between smoking and subsequent suicide-related outcomes in the National Comorbidity Survey panel sample. *Mol Psychiatry* 2008;14(12):1132-42.
52. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2008; 192(2):98-105.
53. Lopez-Castroman J, Cerrato L, Beziat S, Jaussest I, Guillaume S, Courtet P. Heavy tobacco dependence in suicide attempters making recurrent and medically serious attempts. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 160:177–182.
54. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. Smoking and the risk of suicidal behavior: A prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(3):328-34.
55. Malone KM, Waternaux C, Haas GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(4):773-9.
56. Fowler JS, Logan J, Wang G-J, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology.* 2003; 24(1):75-82.
57. American Psychiatric Association APA. Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006. American Psychiatric Pub; 2006.
58. Thorndike AN, Stafford RS, Rigotti NA. US physicians' treatment of smoking in outpatients with psychiatric diagnoses. *Nicotine Tob Res.* 2001; 3(1): 85-91.
59. Himelhoch S, Daumit G. To whom do psychiatrists offer smoking-cessation counseling? *Am J Psychiatry.* 2003; 160(12):2228-30.
60. American Psychiatric Association APA. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. American Psychiatric Pub; 2000.
61. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry SJ. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline Executive Summary. *Respir Care.* 2008; 53(9):1217-22.

62. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med.* 2006; 145(11):845-56.
63. West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J, et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addict Abingdon Engl.* 2015; 110(9):1388-403.
64. Wolfenden L, Campbell E, Walsh R, Wiggers J. Smoking cessation interventions for in-patients: a selective review with recommendations for hospital-based health professionals. *Drug Alcohol Rev.* 2003; 22(4):437-52.
65. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;3:CD001292.
66. Camarelles F, Asensio Á, Jiménez-Ruiz C, Becerril B, Rodero D, Vidaller O. Efectividad de la intervención grupal para la deshabituación tabáquica. Ensayo clínico aleatorizado. *Med Clínica.* 2002; 119(2):53-7.
67. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;3:CD001007.
68. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden DD. Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(5):314-26.
69. Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Sales SD, Ramsey SE, et al. Cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol.* 2001; 69(3):471-80.
70. Camarelles Guillem F, Salvador Llivina T, Torell R, Josep M, Córdoba García R, Jiménez Ruiz C, et al. Consenso sobre la atención sanitaria del tabaquismo en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2009; 83:175–200.
71. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addict Abingdon Engl.* 2014; 109(9):1414-25.
72. Becoña E. Tratamiento psicológico del tabaquismo. *Monogr Tab Adicciones.* 2004; 16(2):237–263.

73. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72(6):1144-56.
74. Lee EB, An W, Levin ME, Twohig MP. An initial meta-analysis of Acceptance and Commitment Therapy for treating substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 155:1-7.
75. R  ther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, et al. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry*. 2014; 29(2):65-82.
76. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD000146.
77. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD000031.
78. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1):47-55.
79. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15):1571-7.
80. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(4):371-9.
81. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*. 2009; 31(3):463-91.
82. Le Foll B, Melihan-Cheinin P, Rostoker G, Lagrue G, Working Group of AFSSAPS. Smoking cessation guidelines: evidence-based recommendations of the French Health Products Safety Agency. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2005; 20(5-6):431-41.

83. Lopez CA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Editorial medica panamericana; 2014.
84. Mushtaq N, Beebe LA. Psychometric Properties of Fagerström Test for Nicotine Dependence for Smokeless Tobacco Users (FTND-ST). *Nicotine Tob Res.* 2017; 19(9):1095-101.
85. Evins AE, Cather C, Rigotti NA, Freudenreich O, Henderson DC, Olm-Shipman CM, et al. Two-year follow-up of a smoking cessation trial in patients with schizophrenia: increased rates of smoking cessation and reduction. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(3):307-11.
86. Siru R, Hulse GK, Tait RJ. Assessing motivation to quit smoking in people with mental illness: a review. *Addict Abingdon Engl.* 2009; 104(5):719-33.
87. Ashton M, Miller CL, Bowden JA, Bertossa S. People with mental illness can tackle tobacco. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010; 44(11):1021-8.
88. Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL, et al. Characteristics of smokers with a psychotic disorder and implications for smoking interventions. *Psychiatry Res.* 2007; 150(2):141-52.
89. Ballbè M, Gual A, coordinadors. Guia d'intervenció clínica en el consum de tabac en pacients amb trastorn mental. Ed. Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum, Institut Català d'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Barcelona. 2012
90. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet.* 2016; 387(10037):2507-20.
91. Prochaska JJ, Hall SM, Tsoh JY, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, et al. Treating Tobacco Dependence in Clinically Depressed Smokers: Effect of Smoking Cessation on Mental Health Functioning. *Am J Public Health.* 2008; 98(3):446-8.

92. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339:b3805.
93. Hitsman B, Papandonatos GD, McChargue DE, DeMott A, Herrera MJ, Spring B, et al. Past major depression and smoking cessation outcome: a systematic review and meta-analysis update. *Addict Abingdon Engl.* 2013; 108(2):294-306.
94. Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George TP. Treatment of Tobacco Dependence in Mental Health and Addictive Disorders. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2009; 54(6):368-78.
95. Hall SM, Muñoz RF, Reus VI, Sees KL, Duncan C, Humfleet GL, et al. Mood management and nicotine gum in smoking treatment: a therapeutic contact and placebo-controlled study. *J Consult Clin Psychol.* 1996; 64(5):1003-09.
96. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health.* 2006; 96(10):1808–1814.
97. Berlin I, Chen H, Covey LS. Depressive mood, suicide ideation and anxiety in smokers who do and smokers who do not manage to stop smoking after a target quit day. *Addiction.* 2010; 105(12): 2209–2216.
98. Blalock JA, Robinson JD, Wetter DW, Schreindorfer LS, Cinciripini PM. Nicotine withdrawal in smokers with current depressive disorders undergoing intensive smoking cessation treatment. *Psychol Addict Behav.* 2008; 22(1):122.
99. Kahler CW, Spillane NS, Busch AM, Leventhal AM. Time-Varying Smoking Abstinence Predicts Lower Depressive Symptoms Following Smoking Cessation Treatment. *Nicotine & Tobacco Research.* 2010; 13 (2) 146-150.
100. Baethge C, Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Coffee and cigarette use: association with suicidal acts in 352 Sardinian bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2009; 11(5):494–503.
101. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, et al. Significance of cigarette smoking among youths with bipolar disorder. *Am J Addict.* 2008; 17(5):364–371.

102. Berg S, Sentir AM, et al. Nicotine is more addictive, not more cognitively therapeutic in a neurodevelopmental model of schizophrenia produced by neonatal ventral hippocampal lesions. *Addiction biology*. 2014; 19(6): 1020-1031.
103. Friend KB, Pagano ME. Changes in cigarette consumption and drinking outcomes: findings from Project MATCH. *J Subst Abuse Treat*. 2005; 29(3):221-9.
104. Hurt RD, Patten CA. Treatment of tobacco dependence in alcoholics. *Recent Dev Alcohol Off Publ Am Med Soc Alcohol Res Soc Alcohol Natl Counc Alcohol*. 2003; 16:335-59.
105. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 223(3):299–306.
106. Tsoh JY, Chi FW, Mertens JR, Weisner CM. Stopping smoking during first year of substance use treatment predicted 9-year alcohol and drug treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 114(2-3):110–118.
107. Nieva G, Ortega, L N, Mondon, S, Ballbè, M M, Gual A. Simultaneous versus Delayed Treatment of Tobacco Dependence in Alcohol-Dependent Outpatients. *European Addiction Research*. 2011; 17(1):1-9
108. Guydish J, Passalacqua E, Pagano A, Martínez C, Le T. et al. An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment. *Addiction*. 2016; 111(2):220-230.
109. Hillemecher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieling H, Thürauf N, Ziegenbein M, et al. Nicotine dependence is associated with compulsive alcohol craving. *Addiction*. 2006; 101(6):892–897.
110. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Gual A, Martínez C, Fu M, Sureda X, et al. Association of second-hand smoke exposure at home with psychological distress in the Spanish adult population. *Addict Behav*. 2015; 50:84–88.
111. Nerin I, Guillén D, Mas A, Crucelaegui A. Evaluation of the influence of medical education on the smoking attitudes of future doctors. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2004; 40(8):341–347.

112. R  ther T, Bobes J, De Hert M, Svensson T, Mann K, Batra A, et al. EPA—Position statement on smoking and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiat*. 2013; 3.
113. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction*. 2010; 105(7):1176-89.
114. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2:CD007253.
115. Ner  n I. y Jané M. Libro blanco sobre mujeres y tabaco: abordaje con una perspectiva de género. Zaragoza: Comité para la Prevención del Tabaquismo y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
116. De Leon J, Diaz FJ, Becoña E, Gurpegui M, Jurado D, y Gonzalez-Pinto A. Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addictive Behaviors*. 2003; 28:1481-1486.
117. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Hajek P, Stead LF. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.
118. Litvin EB, Kovacs MA, Hayes PL, Brandon TH. Responding to tobacco craving: experimental test of acceptance versus suppression. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2012; 26(4):830-7.
119. Gifford EV, Kohlenberg BS, Hayes SC, Pierson HM, Piasecki MP, Antonuccio DO, et al. Does acceptance and relationship focused behavior therapy contribute to bupropion outcomes? A randomized controlled trial of functional analytic psychotherapy and acceptance and commitment therapy for smoking cessation. *Behav Ther*. 2011; 42(4):700-15.
120. Spears CA, Hedeker D, Li L, Wu C, Anderson NK, Houchins SC, et al. Mechanisms underlying mindfulness-based addiction treatment versus cognitive behavioral therapy and usual care for smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2017; 85(11):1029-40.
121. Oikonomou MT, Arvanitis M, Sokolove RL. Mindfulness training for smoking cessation: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Health Psychol*. 2017; 22(14):1841-50.

122. Heppner WL, Spears CA, Correa-Fernández V, Castro Y, Li Y, Guo B, et al. Dispositional Mindfulness Predicts Enhanced Smoking Cessation and Smoking Lapse Recovery. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* 2016; 50(3):337-47.
123. Beadman M, Das RK, Freeman TP, Scragg P, West R, Kamboj SK. A comparison of emotion regulation strategies in response to craving cognitions: Effects on smoking behaviour, craving and affect in dependent smokers. *Behav Res Ther.* 2015; 69:29-39.
124. Serfaty S, Gale G, Beadman M, Froeliger B, Kamboj SK. Mindfulness, Acceptance and Defusion Strategies in Smokers: a Systematic Review of Laboratory Studies. *Mindfulness.* 2018; 9(1):44-58.
125. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behav Res Ther.* 2006; 44(1):1-25.
126. Heron KE, Smyth JM. Ecological momentary interventions: Incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments. *Br J Health Psychol.* 2010; 15(1):1-39.
127. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (11).
128. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addict Abingdon Engl.* 2008; 103(1):146-54.
129. US Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation, and Research. Early communication about an ongoing safety review: Varenicline. 2007.
130. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf.* 2010; 33(4):289-301.

131. Stein MD, Weinstock MC, Herman DS, Anderson BJ, Anthony JL, Niaura R. A smoking cessation intervention for the methadone-maintained. *Addiction*. 2006; 101(4):599-607.
132. Grant KM, Kelley SS, Smith LM, Agrawal S, Meyer JR, Romberger DJ. Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. *Alcohol*. 2007;41(5):381-391.

8. ANNEXES

ANNEX 1

Formación en tabaco y alcohol de residentes de salud mental: ¿cómo se relaciona con su intervención clínica?

Sílvia Mondon¹; Antònia Raich^{2,3}; Concepció Martí⁴; Montse Ballbè^{5,6,7}; & grupo de trabajo de Tabaco y Salud Mental de la Red Catalana de Hospitales sin Humo

(Article relacionat amb el contingut de la tesi, en procés de publicació)

Formación en tabaco y alcohol de residentes de salud mental: ¿cómo se relaciona con su intervención clínica?

Sílvia Mondon¹; Antònia Raich^{2,3}; Concepció Martí⁴; Montse Ballbè^{5,6,7}; & grupo de trabajo de Tabaco y Salud Mental de la Red Catalana de Hospitales sin Humo^a

¹Unidad de Adicciones. Servicio de Psiquiatría. Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona.

²División de Salud Mental. Althaia Xarxa Assistència Universitària de Manresa.

³Departamento de Ciencias Clínicas. Campus de Bellvitge. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.

⁴Servicio de Salud Mental. Hospital de Mollet.

⁵Red Catalana de Hospitales sin Humo.

⁶Unidad de Control del Tabaco. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Institut Català d'Oncologia.

⁷Grupo de Prevención y Control del Cáncer. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge – IDIBELL.

Resumen

El objetivo de este estudio consiste en describir los hábitos de consumo de tabaco y alcohol de profesionales sanitarios residentes de salud mental, la formación recibida en sus planes de estudios universitarios y cómo ello se traduce en su intervención profesional. Para ello, se administró un cuestionario autoinformado a todos los residentes de primer año de Salud Mental de Cataluña del año 2016 (psiquiatras, psicólogos, médicos forenses y enfermeros) antes de una sesión formativa obligatoria.

54 profesionales contestaron el cuestionario, el 94,7% de todos los asistentes a la formación. La edad media era de 30,2 años (DE: 8,9), el 71,2% eran mujeres, el 15,1% eran fumadores y un 69,8% informaron de consumo moderado de alcohol.

La mitad de los residentes no había recibido ninguna formación durante la carrera universitaria sobre intervención en tabaquismo (55,6%) y en alcohol (48,1%). Los residentes que recibieron formación aconsejaban dejar de fumar o beber a sus pacientes con mayor frecuencia ($p=0,029$ y $p=0,035$; respectivamente) y los ayudaban más a conseguirlo ($p=0,001$ y $p<0,001$; respectivamente).

En general, los residentes ayudaban más a dejar o reducir el alcohol que a dejar el tabaco ($p < 0,001$). Un 44,4% de todos ellos nunca o raramente ayudaba a sus pacientes a dejar de fumar y un 39,6% en el caso del alcohol.

Por los resultados se concluye la ausencia de formación en intervención en tabaco y alcohol en el currículo formativo universitario se relaciona con una falta de intervención sobre sus pacientes en su práctica profesional, de manera independiente al propio consumo de estas sustancias.

Palabras clave: Enseñanza, Internado y Residencia, Tabaco, Consumo de Bebidas Alcohólicas, Salud Mental.

Abstract

The aim of this study is to describe tobacco and alcohol consumption in mental health residents, the training received in their university curricula and how this impacts on clinical interventions. In order to achieve this, a self-reported questionnaire was administered to all first-year residents of Mental Health in Catalonia (Spain) in 2016 (psychiatrists, psychologists, forensic doctors and nurses) before a compulsory training session.

Overall, 54 professionals answered the questionnaire, 94.7% of all those attending the training. The mean age was 30.2 years (SD: 8.9), 71.2% were women, 15.1% were smokers and 69.8% reported moderate alcohol consumption.

Half of the residents had not received any training on intervention in smoking (55.6%) or alcohol consumption (48.1%) during their university degree. Residents who had received training more frequently advise their patients to quit smoking ($p=0.029$) or drink less ($p=0.035$), and more often help them achieve it ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively).

In general, residents were more likely to help their patients stop or reduce alcohol than stop smoking ($p < 0.001$). Of all of them, 44.4% never or rarely helped their patients stop smoking and 39.6% in the case of the alcohol.

In conclusion, the absence of intervention training in tobacco and alcohol consumption in the university curriculum is related to a lack of intervention on their patients in their professional practice, independently of their own consumption of these substances.

Keywords: Teaching, Internship and Residency, Tobacco, Alcohol Drinking, Mental Health.

Introducción

El tabaquismo es una de las causas de morbilidad más importantes en los países desarrollados (WHO, 2009; WHO, 2015) y, así mismo, en nuestro país el consumo abusivo de alcohol causa una morbilidad importante totalmente evitable (Gual, Bravo, Lligoña y Colom, 2009). Los pacientes con patologías psiquiátricas presentan una prevalencia de tabaquismo muy superior a la población general (Lasser et al., 2000; et al., 2011) y son más vulnerables a presentar consumos de riesgo de alcohol (Arias et al., 2016), por lo que el *counselling* respecto a estos temas debería ser prioritario con este grupo de pacientes. Existe numerosa evidencia sobre la eficacia del *counselling* realizado por profesionales sanitarios en la disminución del consumo de riesgo de alcohol y el aumento de intentos de cesación tabáquica (Fiore et al., 2008; Kaner et al., 2009).

Una de las principales dificultades para que los fumadores abandonen su consumo es la motivación para hacerlo, puesto que gran parte de los fumadores que se lo proponen logran dejar de fumar con más o menos ayudas. Por ello, el consejo de un profesional sanitario juega un papel importante en la

abstinencia tabáquica y en la reducción del consumo de riesgo de alcohol y evitar así que derive en un consumo patológico.

La aceptación social que el alcohol y el tabaco han tenido históricamente en nuestra cultura dificulta la percepción de riesgo en la población general, percepción compartida a menudo por algunos profesionales sanitarios. Si añadimos a ello las carencias en la formación respecto a adicciones en el sistema universitario (Richmond, Zwar, Taylor, Hunnisett y Hyslop, 2009), todo ello podría explicar una falta de implicación de los profesionales sanitarios en el abordaje de estos temas. (Carson et al., 2012)

Los hábitos de consumo de los profesionales sanitarios tienen también un peso importante tanto en mantener la aceptación social de estos consumos, puesto que son profesiones con un rol modélico a nivel social, como en lo que se refiere a la intervención. Numerosos estudios han demostrado que los profesionales sanitarios fumadores se implican menos y hacen menos intervención y *counselling* que los no fumadores con sus pacientes, y que cuando lo hacen obtienen peores resultados (Juárez-Jiménez, Pérez-Milena, Valverde-Bolívar y Rosa-Garrido, 2015).

El objetivo de este estudio es describir los hábitos de consumo de tabaco y alcohol de profesionales sanitarios residentes de salud mental y la formación recibida en sus planes de estudios universitarios y cómo ello se relaciona con su intervención profesional.

Método

Se realizó un estudio observacional transversal a partir de un cuestionario autoinformado administrado en mayo de 2016. La población diana fueron todos los profesionales sanitarios residentes de primer año del ámbito de la salud mental de Cataluña, incluyendo médicos cursando la especialidad de psiquiatría, médicos en formación de la especialidad de medicina forense,

psicólogos que cursan la especialidad de psicología clínica y diplomados de enfermería que cursan la especialidad en salud mental.

El cuestionario, anónimo, se entregó justo antes de iniciar una sesión de formación de residentes de primer año de obligada asistencia sobre abordaje del tabaco y el alcohol desde su especialidad. Esta temática se introducía por primera vez en los cursos de residentes.

El cuestionario fue elaborado *ad hoc* por un grupo de expertos interdisciplinario y constó de 27 ítems en los que se incluyeron: datos sociodemográficos (3 ítems); formación recibida sobre tabaco y alcohol durante su carrera universitaria (3 ítems); intervención que realiza habitualmente en tabaco (6 ítems) y alcohol (6 ítems) basado en la intervención de las 5 As recomendada por la OMS; y consumo de tabaco y alcohol del profesional, así como su posible nivel de dependencia medido con el test de Fagerström (tabaco) y con el test AUDIT (alcohol).

Para el análisis de datos se utilizó la prueba de Tau de Kendall para comparar la intervención realizada por los profesionales en tabaco y en alcohol y la prueba de Mann-Whitney para analizar las diferencias en esta intervención dependiendo de si los profesionales recibieron o no formación en estas intervenciones durante su carrera universitaria.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

Resultados

De los 57 profesionales que acudieron a la formación 54 accedieron a cumplimentar el cuestionario (94,7%). Los 57 profesionales que acudieron a la formación representan el 54% del total de residentes de primer año en formación de estas especialidades en Cataluña durante el 2016; el resto no

acudieron a la formación. De entre toda la población de residentes de salud mental de Cataluña asistieron a la formación un 37,8% de todos los psiquiatras, un 56,2% de los forenses, un 57,0% de los psicólogos y un 69,0% de los diplomados en enfermería.

La tabla 1 muestra los resultados descriptivos de la muestra. La edad media fue de 30,2 años (DE. 8,9) y el 71,2% eran mujeres. Del total de la muestra, el 15,1% eran fumadores siendo el grupo de psicólogos con un 33,3% el que más fumaba. El número de cigarrillos diarios y los resultados del Test de Fagerström indicaban que presentaban un nivel de dependencia bajo. El 50% no había realizado nunca ningún intento de dejar de fumar. En cuanto al alcohol, el 69,8% informaron que bebían aunque el consumo era muy moderado, una media de 3,1 UBE los días festivos y 0,4 los laborables.

En cuanto a la formación recibida en sus estudios universitarios el 55,6% no habían recibido ninguna formación en intervención en tabaquismo, siendo el grupo de psiquiatras los que más recibieron dicha formación (57,1%). En cuanto a la intervención en alcohol el 48,1% informó no haber recibido ninguna formación, siendo los diplomados en enfermería los que menos (33,3%) y los psicólogos los que más (66,7%). En cuanto a otras drogas el 57,4% no había recibido ninguna formación.

Respecto a la intervención en su lugar de trabajo, observamos que se interviene mucho más en alcohol que en tabaco, excepto en el registro del consumo que no muestra diferencias significativas (Tabla 2).

Así mismo, se realizó un análisis comparativo entre los distintos niveles de intervención y la formación recibida y los resultados mostraron que no existía relación entre la formación recibida y el preguntar y anotar tanto el consumo de alcohol como de tabaco de sus pacientes. No obstante, sí se observaron diferencias significativas cuando comparamos la formación recibida y la intervención, es decir, menor frecuencia de intervención en los residentes que

no recibieron formación durante la carrera universitaria: tanto si hablamos de aconsejar ($p=0,029$ y $p=0,035$ para tabaco y alcohol respectivamente), como de evaluar la disposición del paciente al cambio ($p=0,012$ y $p=0,004$), como la de ayudar al cambio con pautas precisas ($p=0,001$ y $p<0,001$) y realizar un seguimiento ($p=0,040$ y $p=0,001$).

Cuando analizamos la intervención por grupos profesionales en fumadores, los resultados indicaban que los que menos preguntaban eran los psicólogos, tan sólo el 25% de ellos preguntaba sobre tabaco siempre o casi siempre, mientras que el 90% del resto de profesionales sí lo hacía. En cuanto al consejo tan solo un 8,3% de los psicólogos lo daba siempre o casi siempre mientras que los diplomados en enfermería el 44,4%, los psiquiatras el 14,3% y los forenses el 20,0%. El 83,4% de los psicólogos refirió no ayudar nunca o raramente a sus pacientes a dejar de fumar y un 16,7% a veces. Ningún psicólogo reportó realizar esta ayuda siempre o casi siempre mientras que los diplomados en enfermería en un 22,2%, los psiquiatras en un 7,1% y los forenses en un 10,0%. Respecto a acordar un seguimiento los psicólogos lo realizaban siempre o casi siempre un 16,7% mientras los diplomados en enfermería un 50%, los psiquiatras un 28,6% y los forenses un 20,0%.

Cuando analizamos la intervención en consumo de alcohol, los psicólogos preguntaban siempre o casi siempre un 83% de ellos, frente a un 88,9% de enfermería, un 92,9% de psiquiatras y el 100% de los forenses; aconsejaban siempre o casi siempre el 33,3% de los diplomados en enfermería, el 57% de los psiquiatras, el 40% de los forenses y el 45,5% de los psicólogos. En cuanto a la evaluación de la motivación para dejar o reducir el alcohol el 42,8% de los psiquiatras la realizaba siempre o casi siempre, frente al 55,5 en enfermería, el 45,5 de psicólogos, y el 60% de los forenses; respecto a la ayuda para cambiar el consumo de alcohol el 10% de los forenses decían hacerlo siempre o casi siempre frente al 22,3% de enfermería, el 45,5% de los psicólogos y el 57,2%

de los psiquiatras; acordar un seguimiento lo realizaban el 20% de los forenses, el 38,9% de los psicólogos, el 38,9% de enfermería y 64,3% de los psiquiatras.

Discusión

La mitad de los profesionales residentes de salud mental de primer año en Cataluña no han recibido en su carrera universitaria (medicina, psicología y enfermería) ninguna formación en intervención en tabaco y alcohol, lo que se traduce en una ausencia de intervención sobre sus pacientes. Si tenemos en cuenta la relevancia que éstas patologías tienen en la salud de la población, tanto desde el punto de vista de prevalencia como de morbimortalidad, con el nivel de formación recibido, observamos un decalaje importante, inexplicable desde el punto de vista de la evidencia científica, y quizás atribuible a creencias y cuestiones socio-culturales.

El porcentaje de residentes fumadores se encuentra por debajo del de la población general (25,9% en Cataluña [Generalitat de Catalunya, 2015]) y resulta similar al encontrado en otro estudio con muestras de residentes (Juárez-Jiménez, Pérez-Milena, Valverde-Bolívar y Rosa-Garrido, 2015). En los resultados obtenidos en esta muestra destaca el hecho de que el grupo de psicólogos son los que más fuman (33,3%); de hecho, sólo el grupo de psicólogos presenta una prevalencia de consumo por encima de la población general. En el caso del alcohol, la mayor parte lo consume (69,8%) como se ha observado en otro estudio (Valverde-Bolívar, Pérez-Milena y Moreno-Corredor, 2013), aunque en muy baja cantidad y frecuencia.

Los psicólogos además de ser los que más fuman, son los que realizan menos intervención en prácticamente todas las fases de las 5 As, y aunque podría intervenir el factor formación, no son los que menos formación han recibido, puesto que el 50% manifiesta haber recibido formación, con lo cual podría ser el estatus de fumador el que explique el bajo nivel de intervención observado

en los resultados (Juárez-Jiménez, Pérez-Milena, Valverde-Bolívar y Rosa-Garrido, 2015).

Resulta curiosa la formación recibida por los profesionales de enfermería, el 50% manifiesta haber recibido formación en tabaquismo pero tan sólo el 33,3% dice haber recibido formación en abordaje del consumo de alcohol. Y claramente se traduce en un alto nivel de intervención en tabaquismo por parte de éstos profesionales frente a un nivel menor de intervención en problemas de alcohol.

Los datos muestran que la formación recibida se relaciona con el tipo de intervenciones que realiza el profesional. La relación parece ser negativa, es decir el haber recibido formación no se relaciona forzosamente con una mayor intervención, pero el no haberla recibido, sí que se relaciona con una menor intervención, tal como se ha evidenciado en otros estudios (Prochaska et al., 2008; Carson et al. 2012).

Respecto a la frecuencia con la que los residentes realizan intervención breve con sus pacientes para dejar de fumar, es muy similar a la que encuentran otros estudios, así mismo se pone de manifiesto un alto interés por recibir formación (Prochaska, Fromont y Hall, 2005)

Es posible que la intervención o no intervención tenga que ver con la asunción de responsabilidades que realizan los distintos profesionales, así podría ser que los profesionales más formados en tabaco y alcohol, en nuestra muestra los psiquiatras en tabaco y los psicólogos en alcohol, no sean los que más intervienen porque no lo consideren como parte de sus responsabilidades y tiendan a derivar o delegar en otros profesionales. Así mismo continuarían prevaleciendo las creencias frente a la evidencia científica, que ha mostrado que las adicciones son patologías psíquicas.

La intervención en tabaquismo en el ámbito de la salud mental en nuestro país es aún deficiente, tanto en intervención clínica, como en formación de los profesionales, entre otros aspectos (Ballbè et al., 2011), mientras las personas con trastornos mentales graves mueren una media de 25 años antes que la población general por enfermedades causadas o empeoradas por el tabaco (Miller, Paschall y Svendsen, 2006; Colton y Manderscheid, 2006; Chang, et al., 2011). Los resultados de este estudio hipotetizarían una dificultad para cambiar esta situación en salud mental dada la falta de formación de los nuevos profesionales. Se ha observado que dicha formación estaría asociada a un aumento de los conocimientos e intervención de los residentes, así como a una mejora en sus actitudes frente a esta intervención (Prochaska et al., 2008; Payne et al., 2014).

Como limitaciones de este estudio debe tenerse en cuenta la naturaleza autoreportada de los datos que podría sesgar los resultados hacia declarar una mayor intervención en sus pacientes y un menor consumo propio de tabaco y especialmente de alcohol. Además, dicho consumo reportado no fue validado de manera objetiva. Por último, una cantidad apreciable de profesionales no acudieron a la formación.

Como fortalezas de este estudio es remarcable la alta tasa de respuestas al cuestionario de los profesionales que acudieron a la formación y el hecho de ser la primera vez en España que se estudian los aspectos de formación, intervención y hábitos de consumo en tabaco y alcohol de los residentes de salud mental.

En conclusión, es importante incorporar la intervención en tabaco y alcohol, así como de otras drogas en el currículo universitario de las profesiones sanitarias para fomentar una mayor sensibilización e intervención clínica, imprescindible para aumentar la calidad y esperanza de vida de una población de alta vulnerabilidad.

Reconocimientos

El grupo de trabajo de Salud Mental está también compuesto por: Laura Antón, Francesc Bleda, Eugeni Bruguera, Margarita Cano, Margarita de Castro-Palomino, Montserrat Contel, Isabel Fera, Esteve Fernández, Teresa Fernández, Francina Fonseca, Olga González, Imma Grau, Antoni Gual, Rosa Hernández-Ribas, Isabel de Maria, Gemma Nieva, Núria Palau, Anna Pla, M Cristina Pinet, Elisabet Piñas, Maite Sanz, Susana Subirà, Josep Maria Suelves, Josep Tristany, Araceli Valverde.

Los autores agradecen la colaboración de los residentes de salud mental que participaron en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para este estudio.

Referencias

Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., Basurte, I., y Rentero, D. (2016). Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. Adicciones. En prensa.

Ballbè, M., Nieva, G., Mondon, S., Pinet, C., Bruguera, E., Saltó, E., ... the Smoking and Mental Health Group. (2011). Smoke-free policies in psychiatric services: identification of unmet needs. *Tobacco Control*. 21, 549-554. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050029

Carson, K. V., Verbiest, M. E., Crone, M. R., Brinn, M.P., Esterman, A. J., Assendelft, W. J., Smith, B. J. (2012). Training health professionals in smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 16:CD000214. doi:10.1002/14651858.CD000214.pub2

Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., ... Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PloS One*. 6: e19590. doi: 10.1371/journal.pone.0019590

Colton, C. W., y Manderscheid, R. W. (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Preventing Chronic Disease*, 3, A42.

Fiore, M.C., Jaén, C.R., Baker, T. B., Bailey, W.C., Benowitz, N. L., Curry, S. J., ... Wewers, M. E. (2008). Treating tobacco use and dependence. *Clinical practice guideline. Update*. Rockville, USA: U.S. Public Health Service.

Generalitat de Catalunya. (2015). Enquesta de Salut de Catalunya 2014 (ESCA), Informe dels principals resultats. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recerca en Salut.

Gual, A., Bravo, F., Lligoña, A., y Colom, J. (2009). Treatment for alcohol dependence in Catalonia: health outcomes and stability of drinking patterns over 20 years in 850 patients. *Alcohol and Alcoholism*. 44:409-415. doi: 10.1093/alcalc/agp032

Guydish, J., Passalacqua, E., Tajima, B., Chan, M., Chun, J., y Bostrom, A. (2011). Smoking prevalence in addiction treatment: a review. *Nicotine & Tobacco Research*. 13: 401-11.

Juárez-Jiménez, M. L., Pérez-Milena, A., Valverde-Bolívar, F. J., y Rosa-Garrido, C. (2015). Prevalencia y factores asociados a la práctica del consejo clinic contra el consume de drogas entre los especialistas internos residents de Andalucía (España). *Atención Primaria*. 47:659-668. doi: 10.1016/j.aprim.2014.11.009

Kaner, E. F., Dickinson, H. O., Beyer, F., Pienaar, F., Schlesinger, C., Campbell, F., ... Heather, N. (2009). The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug and Alcohol Review*. 28:301–323. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00071.x

Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., y Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 284, 2606-2610.

Miller, B. J., Paschall, C. B. 3rd, & Svendsen, D. P. (2006). Mortality and medical comorbidity among patients with serious mental illness. *Psychiatric Services*. 57:1482-1487.

Payne, T. J., Gaughf, N. W., Sutton, M. J., Sheffer, C. E., Elci, O. U., Cropsey, K. L., ... Crews, K. M. (2014). The impact of brief tobacco treatment training on practice behaviours, self-efficacy and attitudes among healthcare providers. *International Journal of Clinical Practice*. 68:882-889. doi: 10.1111/ijcp.12386. Epub 2014 Mar 3.

Prochaska, J. J., Fromont, S. C., y Hall, S. M. (2005). How prepared are psychiatry residents for treating nicotine dependence? *Academic Psychiatry*. 29:256-261.

Prochaska, J.J., Fromont, S. C., Leek, D., Hudmon, K. S., Louie, A. K., Jacobs, M. H., y Hall, S. M. (2008). Evaluation of an evidence-based tobacco treatment curriculum for psychiatry residency training programs. *Academic Psychiatry*. 32:484-492. doi: 10.1176/appi.ap.32.6.484

Richmond, R., Zwar, N., Taylor, R., Hunnisett, J., y Hyslop, F. (2009). Teaching about tobacco in medical schools: a worldwide study. *Drug and Alcohol Review*. 28:484-97. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00105.x

Valverde-Bolívar, F. J., Pérez-Milena, A., y Moreno-Corredor, A. (2013). Consumo de drogas entre los Especialistas Internos Residentes de Jaén (España) y su relación con el consejo clínico. *Adicciones*. 25:243-252.

WHO. (2009). *Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*, Ginebra.

WHO. (2015). *Global report on trends in tobacco smoking 2000-2025*. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/reportontrendstobaccosmoking/en/>.