

# Factores asociados con el éxito de la terapia antitabaco en pacientes tratados con vareniclina: 10 años de experiencia en un programa multidisciplinario

PEDRO PEÑA<sup>1</sup>, MÓNICA ZAGOLIN<sup>1</sup>,  
MÓNICA ACUÑA<sup>2,a</sup>, SANDRA NAVARRETE<sup>3,b</sup>,  
PILAR BUSTAMANTE<sup>3,b</sup>, ANDREA CANALS<sup>4,5,c</sup>

## Factors associated with success of a smoking cessation program

**Background:** Smoking cessation therapies include counseling, psychological management and pharmacological therapy. Varenicline is the most effective and safe medication available. **Aim:** To study risk factors for the failure of pharmacological smoking cessation therapy with varenicline. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of 281 patients aged  $45 \pm 11$  years (65% males) with a mean consumption of  $31 \pm 22$  packs/year. They completed a smoking cessation program comprising psychological support and use of varenicline in a private clinic. Patients were followed with telephonic interviews during one year. A complete abstinence during one year was considered as a success of the program. **Results:** The success rate of the program was 53.4%. The factors associated with failure were a high tobacco dependence rate determined with the Fagerström test (Odds ratio (OR) 2.47, 95% confidence intervals (CI) 1.16-5.26,  $p = 0.02$ ). An instruction level of more than 12 years was associated with a lower failure rate (OR 0.38 95% CI 0.18-0.82). **Conclusions:** A high tobacco dependence rate and a lower education were associated with a higher failure rate of this smoking cessation program.

(Rev Med Chile 2016; 144: 965-971)

**Key words:** Tobacco; Tobacco Use Cessation; Tobacco Use disorder; Varenicline.

El tabaquismo es un problema de prioridad sanitaria en Chile, cuya prevalencia reportada en los últimos años supera el 40% en población adulta y escolar<sup>1,2</sup>; en mujeres embarazadas, se reportan cifras de 28%, que aumentan a 46,7% en adolescentes embarazadas<sup>3</sup>. También en el personal de salud se han reportado cifras alarmantes del orden de 40,7%<sup>4</sup>. La prevalencia de tabaquismo en Chile es la más alta de Latinoamérica según el análisis efectuado por el grupo Platino<sup>5</sup>. El tabaco es factor causal de numerosas patologías dentro de las que destaca ocasionando el 90% de

las neoplasias de pulmón, el 85-90% de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>6,7</sup> y el 25% de la patología coronaria<sup>6</sup>. En Chile, el tabaco es factor causal de 15.000 muertes anuales que constituyen el 17% de todas las muertes<sup>8</sup>.

La efectividad de las terapias disponibles en la actualidad, tales como los sustitutos de nicotina, bupropión y vareniclina, fluctúa dependiendo de la población estudiada y nivel de adicción entre 0-17%<sup>9</sup>, 15-30<sup>10</sup> y 25-35%<sup>11,12</sup>, respectivamente. En la publicación de Peña y colaboradores se reportó 49% de éxito a un año de seguimiento con tera-

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Respiratorias, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Salud Mental, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Dirección Académica, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Programa de Salud Ambiental, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Enfermera Universitaria.

<sup>b</sup>Psicóloga.

<sup>c</sup>Magister en Bioestadística.

Alumna Doctorado en Salud Pública, Universidad de Chile.

Sin apoyo financiero

Recibido el 26 de enero de 2016, aceptado el 5 de julio de 2016.

Correspondencia a:

Mónica Zagolin

Departamento de Enfermedades Respiratorias, Clínica Santa

María, Avenida Santa María.

Providencia.

monizagolin@hotmail.com

pia farmacológica asociada a terapia psicológica y consejería médica (CM), en un programa de modalidad multidisciplinario<sup>13</sup>. Si bien este es un resultado favorable, parece relevante identificar los factores asociados con el fracaso de la terapia, para intensificar las estrategias en los grupos de mayor riesgo, con el propósito de incrementar la frecuencia de abandono del hábito tabáquico (HT). Vareniclina es la droga más ampliamente usada en nuestro medio por su favorable perfil de seguridad y efectividad, de manera que es la droga objeto de este estudio para evaluar los factores asociados con el éxito/fracaso y definir dichos subgrupos.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo del total de pacientes tratados con vareniclina que completaron el Programa de Control del Tabaquismo de Clínica Santa María, entre junio de 2005 y agosto de 2015.

### Pacientes

Todos los pacientes que consultan motivados por el abandono del HT son incorporados en el programa multidisciplinario de tratamiento y seguimiento de la adicción nicotínica (AN) y su información es registrada con el propósito de efectuar una evaluación epidemiológica y seguimiento sistemático durante un año. Son excluidos aquellos pacientes con enfermedad psiquiátrica inestable (depresión activa, síndrome bipolar, síndrome ansioso no tratado, trastorno de pánico, anorexia o bulimia, entre otras), pacientes con antecedentes de intolerancia a vareniclina, con insuficiencia renal en diálisis y embarazadas. Las psicólogas evalúan al paciente a través de una entrevista estructurada, que indaga respecto de presencia de patología psiquiátrica actual y de tratamientos psiquiátricos previos. Además, se aplica la escala abreviada de Zung y, en caso de obtener puntaje alto, se deriva a psiquiatra para evaluar contraindicación con el tratamiento de abandono de tabaco.

Se consignó si los pacientes tenían comorbilidades vasculares (coronaria y vascular periférica) o bronquiales (asma, enfisema o bronquiectasias).

### Protocolo de trabajo

El programa se compone de una evaluación médica inicial y controles posteriores en las sema-

nas 4-8-12; una evaluación psicológica a cargo de psicólogas expertas en adicciones para terapia cognitivo-conductual en las semanas 2-4-6-8, de al menos 30 min de duración cada una. La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una de las orientaciones de la terapia cognitiva enfocada en la vinculación del pensamiento y la conducta. Combina técnicas de reestructuración cognitiva, de entrenamiento en relajación, de modificación de la conducta y otras estrategias de afrontamiento y de exposición, según lo requiera el paciente.

En el programa de AN, la TCC se enfoca en los procesos de motivación, fortalecimiento de la voluntad, cambio de hábitos, desarrollo de estrategias de afrontamiento de la ansiedad, adquisición de nuevas conductas y prevención de recaídas, principalmente. Se complementa con un ejercicio de relajación muscular progresiva, imaginación y autosugestión.

En concomitancia con estas sesiones, los pacientes son citados por la enfermera coordinadora del programa, quien efectúa una primera entrevista, registra datos epidemiológicos, hace entrega gratuita de un disco compacto de relajación y un manual instructivo de bolsillo, ambos de producción interna. En el manual se detallan aspectos relevantes del proceso de abandono y se especifica el tipo de dieta y actividad física que complementa la terapia específica de la AN.

En el momento del ingreso al programa se recolectaron las siguientes variables epidemiológicas: sexo, edad, peso actual, estado civil, nivel educacional, edad de inicio del HT, número de cigarrillos consumidos al día, número de paquetes/año, comorbilidades, test de Fagerström para evaluar el nivel de adicción, los intentos previos de abandono y el peso. El cuestionario de Fagerström consta de 6 ítems en que se pregunta por número de cigarrillos fumados al día, horarios, si fuma en situaciones de prohibición o estando enfermo, cuál es más difícil de renunciar y a qué hora fuma el primer cigarrillo. El puntaje divide en cortes en 4 y 7 puntos considerando < 4 a dependencia baja, entre 4-7 intermedia y > 7, alta dependencia<sup>14,15</sup>. Todos los pacientes recibieron CM, TCC personalizada y terapia farmacológica con vareniclina. Los pacientes utilizaron dosis de inicio (1 tableta de 0,5 mg al día por 3 días y luego una cada 12 h por 7 días) y luego dosis de mantención (una tableta de 1 mg cada 12 h) por 3 meses. Fueron advertidos de los efectos y debieron financiar el medicamento

ellos mismos. Los pacientes de común acuerdo con los profesionales eligieron un día "D", correspondiente al día de inicio de la abstinencia absoluta del HT. El inicio de vareniclina fue 7 a 10 días antes del día "D" prefijado.

### Seguimiento

Luego del período inicial de terapia médica, de apoyo psicológico y de seguimiento médico estricto (primeros 3 meses) los pacientes fueron monitorizados por la enfermera cada mes mediante llamadas telefónicas y visitas coordinadas, hasta completar un año. En cada entrevista telefónica se registró el nivel de consumo, molestias o eventos adversos y en la entrevista final del año, presencial, además, se registró el peso.

Para el análisis sólo se utilizaron los datos de los pacientes que fueron tratados con vareniclina que hubiesen completado un año de seguimiento, y se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

1. Éxito: se consideró en los casos en que la abstinencia fuera total (consumo de cigarrillos igual a cero) en el seguimiento de un año.
2. Fracaso: se denominó a cualquiera de las siguientes situaciones:
  - 2.1. Nunca abandonó: pacientes que desde un inicio de terapia persistieron fumando a un nivel igual o similar al previo.
  - 2.2. Recaída: pacientes que lograron un éxito inicial de 2-3 meses, y que luego de ello, en algún momento del seguimiento anual, reincidieron en el HT.
  - 2.3. Disminución de dosis: pacientes que disminuyeron su consumo a menos de la mitad del consumo previo.

### Estadística

Se estudiaron diversas variables y su relación con el éxito en la terapia, de forma univariada en primera instancia, y de forma multivariada luego, para evaluar su asociación conjunta. Se analizaron sólo los pacientes que habían completado un año de seguimiento luego de terapia con vareniclina. Se utilizaron promedios y medianas como medidas de tendencia central para variables cuantitativas y porcentajes de frecuencias para variables cualitativas. Para probar la normalidad de variables continuas se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Se utilizó el t-test para comparar variables numéricas continuas con distribución normal entre dos grupos y test de Fisher para las variables categóricas.

Como alternativa no paramétrica se utilizó el test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Se consideró significativo  $p < 0,05$  y los test estadísticos fueron de 2 colas. Para analizar la asociación conjunta entre cada una de las covariables y el resultado del programa (éxito o fracaso) se realizó un Modelo de Regresión Logística Multivariado, con los factores cuya significación fuera de al menos 0,25 (Criterio de Hosmer y Lemeshow) en el análisis univariado. Se analizaron los datos con el *software* estadístico STATA 13.

### Resultados

Entre julio de 2005 y julio de 2015, 281 pacientes de los que completaron el Programa de Control del Tabaquismo de CSM fueron tratados con vareniclina.

La edad promedio fue de  $45 \pm 11$  años, siendo 64,8% hombres. El inicio del hábito fue a los 16 años y 87,2% declaró que existían antecedentes de tabaquismo en sus familias. Las principales características epidemiológicas de los pacientes se ilustran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Variables epidemiológicas de los pacientes estudiados**

Variable	Promedio $\pm$ DE (rango)/n (%)
Edad	45,1 $\pm$ 11,3 (18-78)
Edad inicio hábito tabáquico	16,4 $\pm$ 3,7 (8-43)
IMC inicial	25,8 $\pm$ 3,9 (17,2-40,1)
Nº paquetes al año	31,3 $\pm$ 22,2 (3,0-132,5)
Sexo	Mujer 99 (35,2%) Hombre 182 (64,8%)
Estado civil	Casado 181 (64,6%) Separado 42 (15,0%) Soltero 57 (20,4%)
Dependencia (Fagerström)	Baja 78 (39,8%) Media 59 (30,1%) Alta 59 (30,1%)
Antecedentes familiares	245 (87,2%)
Antecedentes depresión	89 (32,4%)
Intentos previos	225 (80,1%)
Años de educación	$\leq 12$ 79 (28,3%) $> 12$ 200 (71,7%)
Comorbilidad vascular	129 (45,9%)
Comorbilidad bronquial	40 (14,2%)
Parche de nicotina	20 (7,1%)

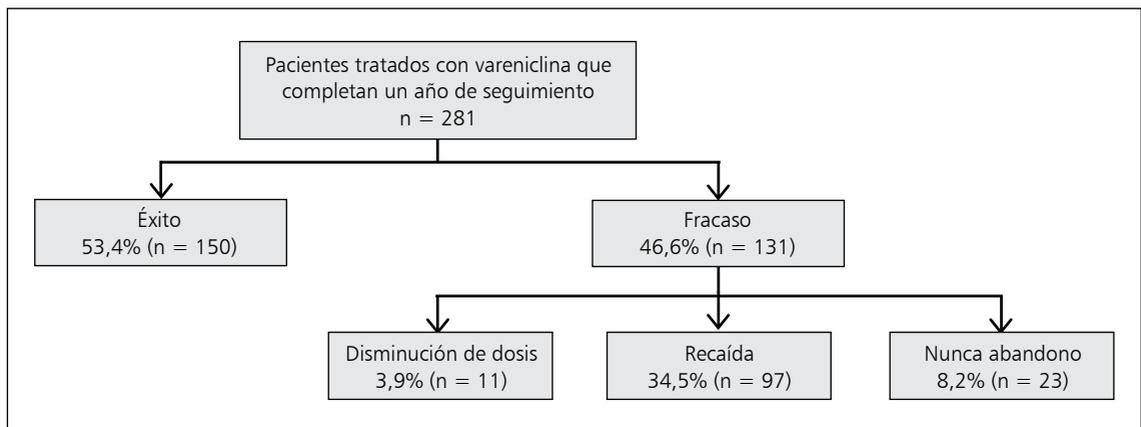
Del total de pacientes, 53,4% logró el éxito en el programa (abstinencia total en un año), 34,5% recayó, 8,2% nunca abandonó el hábito tabáquico y 3,9% disminuyó su dosis (Figura 1).

En el análisis univariado, presentaron una asociación significativa con el éxito la edad ( $p = 0,045$ ), el índice paquetes año ( $p = 0,006$ ), el nivel de dependencia (test de Fagerström) ( $p = 0,022$ ) y los antecedentes de depresión ( $p = 0,027$ ). En el análisis multivariado sólo la dependencia y los años de educación se asociaron con el fracaso en la terapia. Para la dependencia alta se obtuvo un OR de 2,47 ( $p = 0,019$ ), lo que indica que existe más de dos veces más riesgo de fracaso en estos pacientes respecto de los pacientes con dependencia baja. En

el caso de la educación se obtuvo un OR de 0,38 ( $p = 0,014$ ) indicando que las personas con más de 12 años de educación tuvieron significativamente menos riesgo de fracaso (Tabla 2).

En relación al incremento de peso, que no se asoció significativamente con el desenlace final, los pacientes en la evaluación inicial presentaron un índice de masa corporal (IMC) promedio de 25,8 y luego de un año experimentaron un aumento neto de peso de 3,2 kg (IC 95%: 2,1-4,3).

Los principales efectos adversos reportados fueron: náuseas (29,8%), trastornos del sueño (15,6%) y cefalea (7,3%). Ellos no se asociaron con la mayor o menor frecuencia de éxito en el análisis univariado y multivariado (Tabla 3).



**Figura 1.** Distribución de los pacientes según resultado en el Programa de Control del Tabaquismo.

**Tabla 2. Resultados regresión logística multivariada para detección de factores asociados con fracaso en la terapia**

Variables	OR	IC 95%	Valor-p
Dependencia			
Media*	1,12	(0,54; 2,30)	0,764
Alta+	2,47	(1,16; 5,26)	0,019
Edad	1,00	(0,96; 1,04)	0,926
IPA	1,00	(0,98; 1,02)	0,896
> 12 años de educación	0,38	(0,18; 0,82)	0,014
Intentos previos	1,62	(0,70; 3,74)	0,261
Antecedentes de depresión	1,39	(0,72; 2,68)	0,326
Comorbilidades bronquiales	0,66	(0,25; 1,78)	0,411

IPA = índice paquetes-año. \*Puntaje en test de Fagerström entre 4-7. +Puntaje en test de Fagerström > 7.

**Tabla 3. Porcentaje de principales efectos adversos**

Náuseas	29,8% (82)
Cefalea	7,3% (20)
Trastornos del sueño	15,6% (43)

## Discusión

Los resultados de 10 años de experiencia del Programa Antitabaco en CSM son muy satisfactorios en la perspectiva que se trata de una adicción crónica muy difícil de controlar y más aún, de revertir, sobre todo considerando el nivel de adicción de la población tratada, que es muy elevado. Cincuenta y tres por ciento de éxito al año es una cifra comparable a los resultados publicados en la literatura en trabajos de similar estructura, enfocados al “mundo real” en la práctica clínica.

En una serie española de 1.850 pacientes tratados y seguidos con una metódica similar, aunque con terapia de distribución gratuita, la frecuencia de abstinencia continua al año de seguimiento fue de 55%<sup>16</sup>.

La población estudiada destaca por la elevada carga tabáquica y alta asociación con comorbilidades. Si bien el antecedente de depresión ha sido documentado como condicionante de fracaso sobre 20% en algunas series como el de Clínica Mayo<sup>17,18</sup>, en una serie uruguaya<sup>19</sup>, y en nuestro anterior reporte en que se analizaron todas las terapias en un programa multidisciplinario<sup>13</sup>, en este análisis en que la población sólo usó vareniclina, no se documentó esta asociación.

El análisis efectuado fue sólo con los pacientes tratados con vareniclina debido a su favorable perfil de efectividad y seguridad como lo demuestran los ensayos reportados en la literatura<sup>11,12</sup> y el meta-análisis de la Cochrane Data Base realizado sobre más de 10.300 pacientes, documentándose un OR de 2,31 a favor del fármaco frente a placebo<sup>20</sup>. La vareniclina actuaría por un doble mecanismo, ya sea estimulando los receptores  $\alpha 4\beta 2$  como agonista parcial, lo que eleva los niveles de dopamina y alivia los síntomas de privación y, a través de la unión competitiva con los receptores, bloquea al menos parcialmente la activación dopaminérgica provocada por la nicotina en caso de una recaída<sup>21</sup>.

Los efectos adversos registrados son similares

a los reportados en la literatura, destacando la presencia de náuseas, cefalea y trastornos del sueño<sup>10-12</sup>, ninguno de ellos de carácter serio.

El incremento de peso que ha sido involucrado en más del 40% de las recaídas y, es sabido, que un tercio del aumento de peso se debe a la disminución de la tasa metabólica basal y dos tercios al incremento del consumo calórico<sup>22</sup>. En nuestra serie se registró una ganancia de peso discreta que no se asoció en forma significativa con el desenlace final en el análisis multivariado.

Recientemente se ha comunicado en la literatura la probabilidad de estudiar biomarcadores expresados tanto en genotipo, estudio de imágenes a nivel cerebral, función del citocromo P450 ZA6 y que estos factores estarían realmente involucrados en la respuesta a la terapia farmacológica, sin embargo, aún estos marcadores no son de amplia disposición y requieren de mayor estudio<sup>24</sup>.

Las principales fortalezas de este estudio son el elevado número de pacientes en seguimiento prolongado y, el tratamiento bajo una metódica multidisciplinaria.

Dentro de las debilidades de este estudio destaca la ausencia de validación de la abstinencia mediante un método objetivo, como es la medición de metabolitos de la nicotina o la medición de monóxido de carbono espirado (CO) mediante cooxímetro. En relación a esto, existen trabajos que demuestran una alta correlación entre la respuesta verbal del paciente y la medición del CO espirado, confirmando la fiabilidad de los datos expresados por los pacientes<sup>16,24</sup>. En un estudio español de 904 pacientes no se observaron diferencias significativas entre la respuesta del paciente y la medición de CO<sup>25</sup>. En atención a los hallazgos obtenidos, se sugiere que el uso de este instrumento es prescindible, pero constituye una estrategia motivacional importante<sup>26</sup>. Por otro lado, dicha medición no está exenta de falsos negativos, ya que tiene una precisión variable ante un consumo previo a las 6 h de la medición y también es afectado por niveles ambiental de CO<sup>25</sup>.

En nuestro programa, el contacto telefónico efectuado siempre por la misma persona que genera un lazo de comunicación asertiva desde el primer momento, constituye la base de la credibilidad de la información reportada por el paciente. Esto pudiera motivar a otros centros a reproducir metódicas y resultados similares, ya que la implementación del programa no es compleja. Por

otro lado, se ha demostrado que el apoyo por vía telefónica seriado a lo largo de la fase de abandono incrementa la eficacia de las otras estrategias implementadas<sup>27</sup>.

En una reciente publicación nacional de 87 pacientes tratados con terapia grupal más terapia farmacológica en un grupo muy comparable al de este reporte, se obtuvo una abstinencia auto reportada al año de 37%, demostrando el beneficio de la terapia psicológica y farmacológica integrada en un hospital público<sup>28</sup>. Finalmente, los resultados presentados dejan una puerta abierta a futuras investigaciones orientadas a intensificar la terapia en los subgrupos de mayor riesgo de fracaso como serían los de alta dependencia en el test de Fagerström y los de bajo nivel de instrucción. En ellos es posible configurar la hipótesis que mayores sesiones psicológicas y un prolongado tratamiento farmacológico pudiera incidir en un mejor resultado.

## Referencias

1. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Ministerio del Interior: Gobierno de Chile. Octavo Estudio Nacional de Consumo de Drogas en Chile, 2008 en [www.conace.cl](http://www.conace.cl)
2. CONACE. Sexto Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile, 2005, 8º a 4º medio. Informe final, octubre de 2006.
3. Mallol J, Brandenburg D, Madrid R, Sempertegui F, Ramírez L, Jorquera D. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo en mujeres chilenas de bajo nivel socioeconómico. *Rev Chil Enf Respir* 2007; 23: 17-22.
4. Bello S, Soto M, Michalland S, Salinas J. Encuesta nacional de tabaquismo en funcionarios de salud. *Rev Med Chile* 2004; 132: 223-32.
5. Menezes AM, López MV, Hallal PC, Muiño A, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health* 2009; 9: 151.
6. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004. [www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_2004/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm). Date last accessed: November 28, 2006. Date last updated: February 15, 2006.
7. Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
8. Ministerio de Salud. Departamento de Estadística e información en Salud. 2006. <http://deis.minsal.cl/deis/tabaco/muertes.htm>
9. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000146.
10. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003; 22: 201-20.
11. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an  $\alpha\beta 2$  nicotine acetylcholine receptor partial agonist vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
12. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha\beta 2$  nicotine acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
13. Peña P, Zagolin M, Acuña M, Navarrete S, Bustamante P, Suárez C, et al. Resultados de un programa multidisciplinario para el control del hábito tabáquico. *Rev Med Chile* 2013; 141 (3): 345-52.
14. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; 3 (3-4): 235-41.
15. Córdoba R, Martín C, Casas R, Barbera C, Botaya M, Hernández A, et al. Valor de los cuestionarios breves en la predicción del abandono del tabaco en atención primaria. *Aten Primaria* 2000; 25 (1): 32-6.
16. Jiménez CA, Mayayo M, Cisero A, Amor N, Ruiz JJ, Fernández MC, Astray J. Resultados asistenciales de una unidad especializada en tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (11): 540-4.
17. Croghan I, Ebbert J, Hurt RD, Hays T, Dale L, Warner N, et al. Gender differences among smokers receiving interventions for tobacco dependence in a medical setting. *Add Behav* 2009; 34: 61-7.
18. Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine dependent smokers. *Am J Pub Health* 1999; 90: 1222-7.
19. Llambí ML, Esteves E, Blanco ML, Barros M, Parodi C, Goja C. Factores predictores de éxito en el tratamiento del tabaquismo. *Rev Med Urug* 2008; 24: 83-93.
20. CH-Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: 2: CD006103.
21. Keating GM, Siddiqui MAA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs* 2006; 20: 945-60.
22. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A.

- Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5: 95-103.
23. Mamoun M, Bergen AW, Shieh J, Wiggings A, Brody A. Biomarkers of response to smoking cessation pharmacotherapies: progress to date. *CNS Drugs* 2015; 29 (5): 359-69.
  24. Barrueco M, Jiménez Ruiz C, Palomo L, Torrecilla M, Romero P, Riesco JA. Veracidad de la respuesta de los fumadores sobre su abstinencia en las consultas de deshabitación tabáquica. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (3): 135-40.
  25. Cortí V, Moral M, López T, Boleda X, Gómez JC. Factores que incluyen en la cesación tabáquica: la cooximetría como instrumento de motivación. *Prev Tab* 2011; 13 (1): 14-9.
  26. Cortí V, Moral M, López T, Boleda X, Gómez JC. Factores que incluyen en la cesación tabáquica: la cooximetría como instrumento de motivación. *Prev Tab* 2011; 13 (1): 14-9.
  27. Stead LF, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane library*. N2. Oxford: Update software, 2001.
  28. Bello S, Chamorro H, Orellana M, Cisternas L, Salinas M. Experiencia de un programa de cesación del tabaquismo en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 94-100.