

ARTÍCULO ESPECIAL

¿Deberían modificarse los criterios de financiación de medicamentos para el tratamiento del tabaquismo en España?

Should the financing criteria for medicines for the treatment of smoking in Spain be modified?

Miguel C. Aguiló Juanola 

Servicio de Tabaquismo. Farmacia Aguiló Juanola. Palma de Mallorca

Corresponding author

Miguel C. Aguiló
E-mail: mcaguilo75@gmail.com

Received: 3 - X - 2022
Accepted: 23 - XI - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.157

Resumen

El tabaquismo se considera una enfermedad adictiva crónica, es la primera causa de muerte evitable, y mata hasta a la mitad de quienes lo consumen.

El mejor tratamiento es el que combina el tratamiento farmacológico con el cognitivo-conductual.

Se exponen los buenos resultados en cesación obtenidos mediante la financiación de estos tratamientos en diversos países.

Desde enero de 2020, vareniclina y bupropión fueron financiados por el Sistema Nacional de Salud para todo el estado Español, bajo unas condiciones concretas, que excluían gran número de fumadores.

Se discuten los criterios de financiación, que deberían ser ampliados a todos los fumadores y a todos los medicamentos autorizados para su tratamiento, según el criterio de sociedades científicas, ciudadanas y profesionales sanitarios.

La Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN), salvo excepciones, y la citisina son medicamentos no financiados, por el momento, en España, pese a que presentan un demostrado perfil de eficacia y seguridad en numerosos estudios.

Palabras clave: Cesación tabáquica, tratamiento, financiación pública, terapia sustitutiva con nicotina, citisina.

Abstract

Smoking is considered a chronic addictive disease, it is the leading cause of preventable death, and it kills up to half of those who consume it.

The best treatment is the one that combines the pharmacological with the cognitive-behavioral treatments.

The good results in cessation obtained by financing these treatments in various countries are exposed.

Since January 2020, varenicline and bupropion have been financed by the National Health System for the entire Spanish state, under specific conditions, which excluded a large number of smokers.

The financing criteria are discussed, which should be extended to all smokers and to all medications authorized for their treatment, according to the criteria of scientific, citizen and health professional societies.

Nicotine Replacement Therapy (NRT), with exceptions, and cytisine are currently not coverage by financing drugs in Spain, although they present a proven profile of efficacy and safety in numerous studies.

Key words: Smoking cessation, treatment, public financing, nicotine replacement therapy, cytisine.

Introducción

El tabaquismo es la primera causa de muerte evitable, la primera prevenible de morbi-mortalidad en los países desarrollados, y mata hasta a la mitad de quienes lo consumen.

Fallecen siete millones de personas al año, en el mundo, por consumo directo, y 1,2 millones como fumadores pasivos¹.

En España, el 32,3% de la población entre 15 y 64 años se declara fumador diario².

El tabaquismo es una enfermedad adictiva y crónica, reconocida como tal por la Organización Mundial de la Salud desde 1975³

El 18 de junio de 2018, la OMS publica su nueva clasificación de enfermedades CIE-11 (ICD-11 en inglés), que está oficialmente en vigor desde el 11 de febrero de 2022. Aparecen los apartados 6C4A (trastornos debidos al consumo de nicotina), el 6C4A.2Z (dependencia de la nicotina), el 6C41 (trastornos por consumo de cannabis), y el QE 12 (consumo de nicotina en formas sin tabaco)⁴.

El mejor tratamiento del tabaquismo es aquel que combina el tratamiento farmacológico con el tratamiento psicológico (cognitivo-conductual). Dicha combinación dispone de una evidencia científica grado A⁵.

La Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN), en varias presentaciones y de diferentes fabricantes, Zyntabac® (bupropión), Champix® (vareniclina) y, más recientemente, Todacitan® (citisina) son los medicamentos aprobados, hasta el momento, para su utilización con esta indicación, y con suficiente evidencia científica⁶.

Financiación del tratamiento farmacológico del tabaquismo

A pesar de que diferentes guías en varios países valoraran con el mayor nivel de evidencia (A) la existencia de tratamientos farmacológicos eficaces para dejar de fumar, de que la eficiencia (coste/efectividad) era mayor para estos tratamientos que para los de otras enfermedades crónicas, como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial, con el mismo nivel de evidencia, y de que el tratamiento para la cesación tabáquica era la mejor intervención de todas las preventivas, también con evidencia A, existían numerosos obstáculos para su financiación, lo que resultaba sorprendente para la comunidad científica, máxime considerando que enfermedades crónicas como las citadas disponían de un importante arsenal terapéutico financiado por sistemas de salud públicos y privados⁷.

Ya en 2008, Jiménez-Ruiz y cols. realizaron propuestas de financiación que contemplaban diferentes condiciones, algunas de ellas recogidas en el modelo actual⁷.

Pero no fue hasta enero de 2020 en que se comenzaron a financiar estos tratamientos por el Sistema Nacional de Salud español, concretamente Champix® y Zyntabac® para todo el Estado y posteriormente, se añadieron los parches de nicotina para la Comunidad Foral de Navarra y la Comunidad Autónoma de Canarias⁸.

Resultados de la financiación

Minué-Lorenzo y cols. revisan algunos estudios realizados en diferentes países en relación con la financiación de los tratamientos para dejar de fumar, la mayoría realizados en el ámbito de la sanidad privada, en los que se demuestra que dicha financiación aumenta las tasas de abstinencia tabáquica⁹. Se resumen, a continuación, algunos de ellos.

En los Países Bajos, durante 2011, se financiaron totalmente la TSN, vareniclina y bupropión. Durante ese año, los médicos de atención primaria quintuplicaron las prescripciones de estos fármacos, principalmente

los dos primeros, y disminuyó un 4% la prevalencia del tabaquismo. Sin embargo, una vez que cesó la cobertura farmacológica, disminuyó la prescripción de medicamentos y repuntó la prevalencia del tabaquismo, en ambos casos hasta los niveles previos a la financiación¹⁰.

Similar conclusión obtuvo un estudio clínico aleatorizado pragmático sobre 1380 participantes realizado en Canadá entre marzo de 2009 y septiembre de 2010. La adopción de una política de cobertura de medicamentos para dejar de fumar (vareniclina, bupropión o parches/chicle de nicotina), permitió mejorar las tasas de cesación a las 26 semanas, pero revertieron una vez que se suspendió la cobertura¹¹.

En una revisión Cochrane de 2017, realizada sobre diez estudios en el ámbito de la sanidad privada en USA, tres en Canadá, uno en el Reino Unido y dos en Países Bajos, se concluye que mediante las intervenciones financieras dirigidas a los fumadores, y en mayor caso si son completas, en tratamientos farmacológicos y conductuales, se conseguía un aumento de intentos de cesación, de tratamientos prescritos y tratamientos utilizados (duplicando la tasa de uso de la TSN y triplicando la de bupropión), y también de resultado final de abandono del tabaco. Cuando los incentivos se dirigían hacia los profesionales sanitarios solamente aumentaba el uso de la terapia conductual, aunque sólo se encontraron tres estudios con este tipo de incentivos. Admitiendo las limitaciones de la revisión, se concluye que considerando la gran cantidad de fumadores en el mundo, incluso un resultado modesto de la financiación del tratamiento para dejar de fumar ya tendría un enorme efecto en la Salud Pública global¹².

A partir de estos datos, y para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico subvencionado en las tasas de cesación tabáquica en el ámbito de la Atención Primaria de un sistema sanitario público, como el español, y antes de que se autorizara la financiación en nuestro país, Minué-Lorenzo y cols. llevaron a cabo un ensayo clínico pragmático, aleatorizado, por conglomerados.

Los del grupo de intervención recibieron tratamiento farmacológico de primera línea de forma gratuita. El principio activo (nicotina, vareniclina o bupropión) fue escogido por el profesional de la salud de acuerdo con las preferencias del paciente. Las dosis de tratamiento fueron estándar: TSN en relación al número de cigarrillos fumados, bupropión 150-300 mg/día y vareniclina 1-2 mg/día. Se permitieron combinaciones de tratamiento a criterio del médico, como TSN parches con forma oral, o bupropión con chicles de nicotina. La duración media propuesta fue de 8 semanas para TSN y bupropión, y de 12 semanas para vareniclina. Los medicamentos se distribuyeron a los participantes desde los Servicios de Farmacia hospitalarios. A los pacientes del grupo control

se les prescribió el tratamiento en la consulta y tuvieron que adquirirlo en farmacias.

Se llevó a cabo con 1154 pacientes de 23 centros de salud de Madrid, constatando un aumento de las tasas de abstinencia, autoinformadas o confirmadas por carboximetría, a 12 meses en tratamientos financiados, que pasó del 9,6% al 15,4%⁹.

Los autores constatan que sus resultados fueron similares a los de otros estudios, como el ya citado de Selby *et al.*, y el riesgo relativo de la Revisión Cochrane de 2017 estuvo dentro del mismo rango.

También citan el de Twardella *et al.*, que con un diseño similar por conglomerados encontraron una tasa de abstinencia continua del 9% para un grupo al que se proporcionó formación y financiación frente al 1% en un grupo tratado según la práctica clínica habitual¹³. Y el de Kaper *et al.*, que presentaron una tasa de abstinencia validada bioquímicamente del 5,5% en el grupo intervención y del 2,8% en el grupo control, y una abstinencia autoinformada del 7,8% y del 5,5%, respectivamente. El uso de farmacoterapia fue del 10,8% en el grupo financiado y del 4,1% en el control¹⁴.

En un informe técnico de enero de 2021, la OMS relaciona la efectividad de las intervenciones en cesación tabáquica basándose en las revisiones Cochrane más recientes, y concluye que los sistemas de financiación en Salud son las intervenciones más efectivas, más que cualquier otra intervención o tratamiento, alcanzando hasta un 338% de incremento en la tasa de cesación si la financiación se dirige a los fumadores frente a la no financiación, y un 33% si se dirige a los proveedores de salud¹⁵.

Criterios de financiación

El Sistema Nacional de Salud español, para permitir la financiación de medicamentos para el tratamiento del tabaquismo, estableció unos criterios de inclusión que deberían cumplir, en su totalidad, los pacientes fumadores susceptibles de recibir su prescripción y que, en el momento de escribir este artículo, son los siguientes:

1. Edad mayor de 18 años.
2. Motivación expresa de dejar de fumar, que se pueda constatar con un intento de dejar de fumar en el último año.
3. Que fume 10 o más cigarrillos al día.
4. Que tenga, además, un alto nivel de dependencia, definido por un Test de Fagerstrom $\geq 7^9$.

Discusión

El primer criterio conduce a la pregunta: ¿qué hacemos con los adolescentes?. A pesar de la tendencia decreciente del consumo de tabaco en este grupo poblacional en los últimos años (acompañado del incremento exponencial del uso de las nuevas formas de fumar) según los datos de la última Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), realizada en 2021 sobre estudiantes entre 14 y 18 años, todavía se confiesan como fumadores diarios un 8,8% de los chicos, con una media de 6,8 cigarrillos/día y un 9,2% de las chicas, con una media de 5,4¹⁶.

Por otra parte, aunque es cierto que bupropión y vareniclina indican en su ficha técnica que no deben prescribirse a menores de 18 años, la TSN se ha demostrado segura y efectiva en adolescentes, y aparece la indicación de uso para mayores de 12 años en algunas de las fichas técnicas autorizadas en España de sus medicamentos¹⁷.

En cuanto al segundo criterio, ¿se puede afirmar con rotundidad que una persona que lleva años fumando, y que probablemente habrá realizado varios intentos de cesación en ese tiempo, no muestra motivación si uno de esos intentos no se ha llevado a cabo durante el último año?

El tercer criterio es fácilmente rebatible por la abundante bibliografía aportada durante los últimos años, pudiéndose afirmar que no hay nivel seguro de fumar¹⁷. A continuación se exponen las conclusiones de diferentes estudios al respecto.

- Fumar solamente de uno a cuatro cigarrillos al día ya se asocia con un riesgo significativamente mayor, frente a no fumadores, de fallecer por cardiopatía isquémica o por otros eventos cardiovasculares, y el riesgo de morir por cáncer de pulmón se multiplica por tres en hombres y por cinco en mujeres¹⁸.

- El riesgo de muerte temprana es un 64% mayor, y nueve veces más probable padecer un cáncer de pulmón, entre quienes han fumado un solo cigarrillo al día durante toda su vida, frente a los no fumadores, disminuyendo el riesgo en proporción a cuanto menor es la edad en la que se abandona el tabaco¹⁹.

- Fumar un solo cigarrillo al día ya supone la mitad del riesgo de enfermedad o accidente cardiovascular del que comporta fumar veinte²⁰.

-Un fumador de menos de cinco cigarrillos al día durante un año puede perder la misma funcionalidad pulmonar que un fumador de más de treinta al día durante nueve meses²¹.

El cuarto criterio, relativo al Test de Fagerström (TF), el tan reconocido test de dependencia física de la nicotina, requiere alguna reflexión. ¿Deben descartarse fumadores con TF inferior a 7, valores que sugerirán una dependencia física moderada o leve?.

Parece necesario flexibilizar también este criterio, ya que existen guías clínicas e incluso fichas técnicas de medicamentos de TSN que indican pautas de tratamiento farmacológico desde TF 5 e incluso para menores de 5^{22,23}, y algunos autores indican que la puntuación de 6 a 7 ya indica adicción moderada y debe tratarse farmacológicamente con TSN²⁴.

Sociedades científicas, organizaciones no estatales y ciudadanas, profesionales sanitarios y políticos se han expresado en numerosas ocasiones solicitando la ampliación de la financiación de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo a todos los fumadores e incluyendo todos los fármacos disponibles que han demostrado su efectividad. Se citan algunos ejemplos a continuación.

En el decálogo redactado en 2019 por expertos sanitarios de distintos ámbitos de la Atención Primaria como consenso para el abordaje multidisciplinar del tabaquismo se indica, en el punto 9: "los tratamientos farmacológicos para la cesación tabáquica que dispongan de eficacia demostrada deben ser financiados por el Sistema Nacional de Salud"²⁵.

El senador Sánchez López, el 23 de enero de 2020, en pregunta escrita al Gobierno de la nación, indicando que "numerosos médicos de familia y expertos en adicciones han alertado sobre las limitaciones de diseño y de puesta en práctica de las medidas", demanda por qué motivos el Gobierno ha dejado fuera de la cobertura financiera pública la TSN, pese a su extendida utilización y recomendaciones de los especialistas en tabaquismo²⁶.

De Granda-Orive et al. exponen que la terapia farmacológica de primera línea combinada con el soporte psicológico se ha demostrado que es coste-efectiva y debe ofrecerse a todos los fumadores que deseen llevar a cabo un intento serio de cesación, y que financiar los tratamientos farmacológicos para ayudar a dejar de fumar implica un beneficio económico significativo a los sistemas nacionales de salud. Por otra parte, se preguntan los autores el motivo por el que no se incluyó la TSN, conociéndose que su uso es coste-efectivo, que existe una evidencia amplia de efectividad y que la TSN combinada (parches junto con una forma oral) consigue los mismos ratios de abstinencia que vareniclina²⁷.

Arroyo et al, tras valorar el alto impacto económico del tabaquismo en costes relativos a servicios de salud, exponen que debería incluirse la financiación de todos los tratamientos farmacológicos de la dependencia

nicotínica en el SNS, demostrada su eficacia, para aquellos pacientes que no pueden afrontar el coste del tratamiento de esta enfermedad crónica²⁸.

Finalmente, la declaración de instancia al Gobierno de España firmada por 70 sociedades científicas y asociaciones ciudadanas, de consumidores y organizaciones no estatales, en línea con el objetivo conocido internacionalmente como el "tobacco endgame" para el año 2030, en el apartado 9 de "acceso a tratamientos para dejar de fumar", expone lo siguiente: "ampliar la financiación y el acceso a los tratamientos para dejar de fumar: que las personas fumadoras puedan acceder a todas las terapias farmacológicas y conductuales cuya eficacia y seguridad para dejar de fumar se haya demostrado científicamente"²⁹.

Tratamientos farmacológicos no financiados

Los medicamentos de la TSN y la citisina, no financiados (a excepción de los parches de TSN en dos CCAA, como se ha indicado) disponen de una amplia evidencia científica de efectividad y seguridad en el tratamiento del tabaquismo.

Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN)

Es muy destacable la revisión Cochrane de 2018 de Hartmann-Boyce *et al.*³⁰, citada por Aguiló¹⁷, de TSN frente a placebo o a no tratamiento, incluyendo 136 ensayos clínicos y 64.640 participantes, con una calidad de evidencia alta, concluyendo que todas las formas autorizadas de TSN pueden ayudar a quien intenta dejar de fumar, incrementando sus posibilidades de éxito en un 50-60%, con independencia del entorno, y sugiriendo que es poco probable que posteriores investigaciones modifiquen esta conclusión¹⁷.

Asimismo, Aguiló y Serantes³¹ citan otra revisión Cochrane, de Lindson et al en 2019³² en la que, a partir de 63 estudios con 41509 participantes, se concluye que la TSN combinada es igual de efectiva que vareniclina, entre un 15 y un 36% más efectiva que la TSN como monofármaco, y que la evidencia es alta en cuanto a que la TSN es segura y efectiva para dejar de fumar, y justifica la utilización de dosis elevadas, como la de 25 mg con parches de 16 horas, en fumadores con alta dependencia³¹.

Jiménez-Ruiz *et al*, revisando los principales estudios de eficacia y seguridad de los medicamentos disponibles en España para el tratamiento del tabaquismo, concluyen que la TSN ha demostrado su eficacia en una gran cantidad de ensayos clínicos y metaanálisis. Junto con los dos estudios ya citados, mencionan las sugerencias de la American Thoracic Society en cuanto a prolongar la pauta habitual de tratamiento con TSN de 12 semanas

hasta las 24 semanas, tanto como monofármaco como en TSN combinada, en pacientes con elevada dependencia física por la nicotina y en los que en ese tiempo no se obtuvieron resultados^{33,34}.

Por otra parte, la TSN ha demostrado la seguridad en fumadores tanto sin comorbilidades como en los casos que presentan patologías asociadas, tanto psiquiátricas, como cardiovasculares o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³³.

Citisina

La eficacia clínica se demostró frente a placebo por West y cols. en 2011¹⁷, en estudio doble ciego de grupos paralelos con 740 participantes asignados aleatoriamente al fármaco activo o al placebo, la mitad a cada uno de ellos, a los que se les suministró de forma gratuita, con la pauta habitual de 25 días. Se comprobó la abstinencia a 12 meses, siendo de 8,4% en el grupo que tomó citisina, frente al 2,4% en el grupo control^{35,33}.

Posteriormente, se confirmó dicha eficacia mediante diferentes revisiones y metaanálisis¹⁷, como el de Hajek y cols en 2013³⁶, Cahill y cols en 2016³⁷, y el de Tutka y cols en 2019³⁸.

En cuanto a la seguridad de citisina, hay que considerar que millones de fumadores la han utilizado, ya que se comercializa desde hace casi 60 años en países de Europa Central y del Este, y en algunos de Asia Central, donde se puede adquirir libremente sin receta, no habiéndose reportado efectos secundarios graves¹⁷.

Su seguridad se ha podido comprobar en distintos ensayos clínicos y metaanálisis, presentando efectos adversos leves, principalmente gastrointestinales³³, y se ha asociado con menores tasas de cefalea y náuseas que la vareniclina³⁷.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Tabaco. Datos y Cifras. 25 de mayo de 2022 [Internet]. 2022 [Consultado el 23/10/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Informe 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. 2022 [Consultado el 29/10/2022]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2022OEDA-INFORME.pdf>
3. Díaz-Maroto JL. Ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo: dos años de implantación. SEMERGEN Medicina de Familia. 2012; 38(8):481-2.
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión [Internet]. Ginebra: OMS; 2019. [consultado el 22/10/2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
5. Gaztelurrutia L, Aguiló MC, Casasola M, De Simón R, Díaz-Maroto JL, Pérez V. Expertos sanitarios de distintos ámbitos de la atención primaria redactan un decálogo de consenso para el abordaje multidisciplinar del tabaquismo [Internet]. 2019 [Consultado el 22/02/2020]. Disponible en: <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/decalogo-para-el-abordaje-multidisciplinar-del-tabaquismo>
6. Barchilon VS, Arrabal AB, Córdoba R, Gaztelurrutia L, Gorreto L, Torrado D. Grupo de Abordaje al tabaquismo. GRAP. Guía práctica de ayuda al fumador. Mayo 2022.
7. Jiménez-Ruiz CA, Riesco JA, Ramos A, Barrueco M, Solano S, De Granda JI, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuestas de financiación. Arch Bronconeumol. 2008;44(4):213-9
8. OSAKIDETZA. Gobierno Vasco. Criterios de financiación de bupropión y vareniclina. INFAC INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA. 2020; 28(6): 60-1
9. Minué-Lorenzo C, Olano-Espinosa E, Del Cura-González I, Vizcaíno-Sánchez JM, Camarrelles-Guillem F, Granados-Garrido JA, et al. Subsidized pharmacological treatment for smoking cessation by the Spanish public health system: A randomized, pragmatic, clinical trial by clusters. Tob Induc Dis. 2019 Sep 5;17:64.
10. Verbiest MEA, Chavannes NH, Crone MR, Nielen MMJ, Segaar D, Korevaar JC, et al. An increase in primary care prescriptions of stop-smoking medication as a result of health insurance coverage in the Netherlands: population based study. Addiction. 2013;108(12):2183-92
11. Selby P, Brosky G, Oh P, Raymond V, Arteaga C, Ranger S. A pragmatic, randomized, controlled study evaluating the impact of access to smoking cessation pharmacotherapy coverage on the proportion of successful quitters in a Canadian population of smokers motivated to quit (ACCESSATION) BMC Public Health. 2014;14(1):433
12. Van den Brand FA, Nagelhout GE, Reda AA, Winkens B, Evers SMAA, Kotz D, van Schayck OCP. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD004305.
13. Twardella D, Brenner H. Effects of practitioner education, practitioner payment and reimbursement of patients' drug costs on smoking cessation in primary care: a cluster randomised trial. Tob Control. 2007;16(1):15-21.
14. Kaper J, Wagena EJ, Willemsen MC, van Schayck CP. Reimbursement for smoking cessation treatment may double the abstinence rate: results of a randomized trial. Addict Abingdon Engl. 2005;100(7):1012-20.
15. World Health Organization. Summary of effectiveness data for smoking cessation interventions (abstinence at least six months) based on all latest six months) based on all latest Cochrane Review. Technical document. [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 Jan. [consultado el 26/11/2022]. Disponible en:

- <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-effectiveness-data-for-smoking-cessation-interventions>
16. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. ESTUDES 2021. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2021 https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2021_Informe_de_Resultados.pdf
17. Aguiló Juanola MC. Actualización en tabaquismo. Abordaje desde la Farmacia Comunitaria y tratamientos farmacológicos de elección. *An Real Acad Farm.* 2022; 88(3): 311-21.
18. Bjartveit K, Tverda A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob Control.* 2005;14:315-20.
19. Inoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzmán C, Hartge P, Caporaso N, Freedman ND. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP and Health Study. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):87-95.
20. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;24(1):360;5855.
21. Oelsner EC, Balte PP, Bhatt SP, Cassano PA, Couper D, Folsom AR, et al. Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):34-44.
22. Sanidad de Castilla y León (Sacyl). Junta de Castilla y León. Tabaquismo en atención primaria: guía básica para profesionales sanitarios. Valladolid: Gerencia Regional de Salud, Dirección General de Planificación y Asistencia Sanitaria. 2019
23. Ficha técnica de Nicotinell 21 mg/24h parche transdérmico [Internet]. Mayo 2022 [Consultado el 30/11/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68303/FT_68303.html
24. García-Galbis J, Leal M, Hernández F, Abellán J. Tratamiento farmacológico en la deshabituación tabáquica. Ventajas e inconvenientes de los tratamientos actuales. *Semergen.* 2012;38(8):505-10.
25. Gaztelurrutia L, Aguiló MC, Casasola M, De Simón R, Díaz-Maroto JL, Pérez V. Expertos sanitarios de distintos ámbitos de la atención primaria redactan un decálogo de consenso para el abordaje multidisciplinar del tabaquismo [Internet]. 2019 [Consultado el 22/11/2022]. Disponible en: <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/decalogo-para-el-abordaje-multidisciplinar-del-tabaquismo>
26. Sánchez M. Senado de España. Pregunta escrita al Gobierno. 23.01.2020 [Internet]. [Consultado el 21/11/2022]. Disponible en: <https://www.senado.es/web/expedientdocblobervlet?legis=14&id=4289>
27. De Granda-Orive JI, Solano-Reina S, Jiménez-Ruiz CA. Incorporaremos todo el arsenal terapéutico disponible para ayudar a dejar de fumar: sumar es ganar. *Prev Tab.* 2021;23(3):85-7
28. Arroyo M, Sánchez-Carpintero M, Herrero R. ¿Qué dice la economía sobre el tabaquismo?. *Prev Tab.* 2022;24(2):87-8
29. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT). Declaración endgame del tabaco en España 2030 [Internet]. 2020 [Consultado el 26/11/2022]. Disponible en: https://cnpt.es/assets/docs/DECLARACION-END-GAME-DEL-TABACO-EN-ESPANA-2030_revisada-con-logos-fuera-del-CNPT.pdf
30. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):CD000146.
31. Aguiló Juanola MC, Serantes García L. Guía de actuación farmacéutica. La Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN). Madrid: IMCSEFAC; 2021.
32. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD013308.
33. Jiménez-Ruiz CA, Rábade C, De Hígués EB, De Simón R, Riesco JA, Díaz-Maroto JL, et al. Consenso de expertos sobre tratamiento farmacológico del tabaquismo en España. *Prev Tab.* 2022;24(2):67-79.
34. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, Fennig K, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jul 15;202(2):e5-e31.
35. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1193-200.
36. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013;68:1037-42.
37. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006103.
38. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: A review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction.* 2019;114:1951-69.