

Cesación tabáquica en la salud cardiovascular

Dres. Enrique Soto¹, Ana Lorenzo¹, Elba Esteves²

Resumen

La Organización Mundial de la Salud ha determinado que las enfermedades no transmisibles (ENT) constituyen uno de los mayores desafíos del presente siglo, ya que representan el 71% de las muertes que se registran en el mundo. El tabaquismo se considera uno de los principales factores de riesgo modificables que afecta a las ENT. Existe amplia evidencia que relaciona el tabaco con las enfermedades cardiovasculares, en particular con la cardiopatía isquémica. Las Guías de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2016 establecen como recomendación clase I, nivel de evidencia A, el dejar de fumar. El efecto de la nicotina genera una fuerte adicción que desencadena un síndrome de abstinencia al intentar el abandono del consumo de tabaco. Por lo tanto, resulta necesario estar familiarizado con las estrategias para el tratamiento de la adicción al tabaco, que comprenden: intervención mínima, recursos cognitivo-conductuales y tratamiento farmacológico como terapia de sustitución nicotínica, bupropión y vareniclina. Hasta el momento no se cuenta con la suficiente evidencia científica para recomendar los dispositivos electrónicos.

Palabras clave: TABAQUISMO
CESE DEL USO DE TABACO
SALUD CARDIOVASCULAR

Smoking cessation in cardiovascular health

Summary

The World Health Organization has determined that Non-communicable Diseases are one of the greatest challenges of this century as they represent 71% of the deaths that occur in the world. Smoking is considered one of the main modifiable risk factors that affect Non-communicable Diseases. There is ample evidence linking tobacco with cardiovascular diseases, particularly with ischemic heart disease. The guidelines for Cardiovascular Prevention of the European Society of Cardiology of 2016, establish as recommendation class I, level of evidence A, the cessation of smoking. The effect of nicotine generates a strong addiction that triggers an abstinence syndrome when trying to quit smoking. Therefore, it is necessary to be familiar with the strategies for the treatment of tobacco addiction that include: minimal intervention, cognitive-behavioral resources and pharmacological treatment such as nicotinic substitution therapy, bupropion and varenicline. So far, there is not enough scientific evidence to recommend electronic devices.

Key words: TOBACCO USE DISORDER
TOBACCO USE CESSATION
CARDIOVASCULAR HEALTH

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que las enfermedades no transmisibles (ENT) representan uno de los mayores desafíos del presente siglo en relación con la salud y el desarrollo, dado el impacto que generan en el sufrimiento humano y en los aspectos socioeconómicos de los di-

ferentes países, en especial de aquellos en vías de desarrollo⁽¹⁾.

La mortalidad atribuible a las ENT se estima en 41 millones de personas al año, lo cual representa el 71% de las muertes que se producen en el mundo. Cada año mueren por ENT 15 millones de personas entre 30 y 69 años de edad, más del 85% de estas

1. Programa Nacional para Control del Tabaco. Dirección General de la Salud. Ministerio de Salud, Uruguay.

2. Programa de Tratamiento del Tabaquismo. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Enrique Soto. Correo electrónico: ensotod@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 9, 2018; aceptado Ago 27, 2018.

muerres “prematuras” ocurren en países con renta media o baja⁽²⁾.

Los factores de riesgo comportamentales y modificables, junto con los factores de riesgo metabólicos, favorecen el desencadenamiento de las ENT. Dentro de los primeros encontramos el tabaquismo.

Se considera que la epidemia de tabaquismo es un problema mundial con graves consecuencias para la salud pública, que requiere de la más amplia cooperación internacional y la colaboración de todos los países para aunar esfuerzos en una respuesta efectiva.

El tabaco se encuentra asociado a la mortalidad de 7,2 millones de personas al año, si tenemos en cuenta aquellos consumidores directos del producto y quienes se ven expuestos al humo de segunda mano⁽³⁾. Los efectos del tabaco están vinculados con seis de las ocho principales causas de muerte⁽⁴⁾.

De acuerdo a la última Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS 2017), la prevalencia de consumo de tabaco en Uruguay es de 21,6% (incluye consumidores diarios y ocasionales). El consumo es más frecuente en hombres (25,6%) que en mujeres (18,0%), y la franja etaria de mayor consumo es la de 25 a 44 años (29,0%). El consumo es significativamente más bajo en la población con nivel educativo terciario (14,2%).

Al planificar las políticas sanitarias, el control del tabaco se encuentra dentro de las medidas de prevención que generan mayor impacto⁽⁴⁾ sobre las ENT y a nivel individual dejar de fumar es la acción más beneficiosa para la salud de cualquier fumador⁽⁵⁾.

Como consecuencia de esta situación, la OMS y la Asamblea Mundial de la Salud decidieron desarrollar el primer tratado internacional de salud pública, el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT)⁽⁶⁾.

El tratado, vigente desde 2005, establece fines y principios legalmente vinculantes que deben cumplir los países (conocidos como Partes) que ratificaron dicho tratado, comprometiéndose a su aplicación.

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad de los pacientes fumadores, en los que se observa un incremento del riesgo en concordancia con la intensidad del consumo⁽⁷⁾.

La instrumentación de medidas de control y la generación de espacios libres de humo de tabaco han permitido demostrar los efectos beneficiosos, constatándose la rapidez del impacto sobre las enfermedades cardiovasculares, en particular las relacionadas con la cardiopatía isquémica⁽⁸⁾.

Tabaquismo y cardiopatía isquémica

Existe una amplia evidencia que relaciona el tabaquismo con la cardiopatía isquémica. Se ha demostrado que el humo de tabaco está asociado a activación plaquetaria, disfunción endotelial, estrés oxidativo, inflamación y alteraciones en el perfil lipídico y sistema nervioso simpático. En consecuencia, el tabaco está vinculado a los procesos que desencadenan la aterosclerosis y sus consecuencias a nivel de la circulación coronaria⁽⁹⁾.

El tabaquismo es un factor de riesgo altamente prevalente entre quienes padecen un síndrome coronario agudo (SCA), entre 30% y 50% son fumadores al momento del ingreso y entre 20% y 40% son exfumadores⁽¹⁰⁾.

En un estudio de cohorte con un seguimiento de 50 años realizado en médicos británicos se demostró que la mortalidad por cardiopatía isquémica era 60% mayor en los fumadores en comparación con los no fumadores⁽¹¹⁾.

Según estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, se ha demostrado que la exposición al humo de tabaco aumenta en 31% el riesgo de infarto de miocardio entre quienes no son fumadores⁽¹²⁾.

A partir del primero de marzo del 2006, en Uruguay se establece la prohibición de fumar en espacios cerrados de uso público. Una investigación realizada con posterioridad concluye que los ingresos por infarto agudo de miocardio se redujeron 22% luego de tomada la medida⁽¹³⁾.

En una reciente consulta realizada al Fondo Nacional de Recursos (FNR) para determinar la correlación entre tabaquismo y lesiones coronarias en los cateterismos cardíacos realizados en una población menor de 55 años, nos informan: en la mujer tabaquista se triplica el riesgo de lesiones coronarias, equiparándose al hombre no fumador; los hombres fumadores tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria multiplicándose por 6,85 las lesiones moderadas y por 7 las lesiones severas⁽¹⁴⁾.

En otros trabajos se afirma que el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es cinco veces mayor que el de los no fumadores⁽¹⁵⁾.

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2016, sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica, establecen que “dejar de fumar es la estrategia más rentable para la salud cardiovascular”, la catalogan como recomendación clase I con nivel de evidencia tipo A^(16,17).

Las tasas de abandono del consumo de tabaco luego de padecer un SCA son elevadas; no obstante, se ha observado que hasta un 35% recae a los 30 días del evento⁽¹⁸⁾.

Adicción al tabaco y síndrome de abstinencia

Desde la década de 1970 se cuenta con suficiente información que atribuye a la nicotina su capacidad para generar adicción como factor fundamental en la dependencia del tabaco⁽¹⁹⁾.

La nicotina es un alcaloide que se encuentra en la hoja del tabaco, al producirse la combustión se vaporiza en el humo y llega a los pulmones, luego atraviesa la pared alveolar para ser absorbida rápidamente hacia la circulación pulmonar e ingresa a la circulación arterial sistémica. Las concentraciones arteriales máximas de nicotina en las arterias se alcanzan a los 30 segundos de su inhalación⁽¹⁸⁾.

La acción fundamental de la nicotina se desarrolla sobre el sistema nervioso central, actuando sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. Se une a los receptores nicotínicos de la acetilcolina de los cuerpos celulares del área del tegmento ventral. Allí se inician potenciales de acción en neuronas dopaminérgicas que tienen por destino el núcleo accumbens, en donde la liberación de dopamina genera dependencia y sensación de satisfacción⁽¹⁸⁾.

La suspensión del consumo causa un síndrome de abstinencia tabáquica. Se caracteriza por cambios en el estado de ánimo y un conjunto de signos y síntomas característicos que incluyen irritabilidad, insomnio, agitación, dificultad para la concentración, deseo imperioso de fumar y hambre. Esta situación se acompaña de cambios bioquímicos y fisiológicos con reducción de la frecuencia cardíaca y constipación⁽²⁰⁾.

Los síntomas de abstinencia por lo general son de corta duración, alcanzan un máximo en los primeros días tras la suspensión del consumo de tabaco, pudiendo persistir por un lapso de dos a cuatro semanas⁽¹⁸⁾.

La nicotina es una de las drogas más adictivas, supera a la cocaína y a la heroína. Sin embargo, la mayoría de los fumadores intenta dejar de fumar sin apoyo⁽²¹⁾. Los estudios realizados en Estados Unidos indican que 62% de los fumadores que intentaron dejar de fumar no utilizaron ningún tratamiento⁽²²⁾. Abandonar el consumo de tabaco sin ayuda tiene escasos porcentajes de éxito (2% a 3% de abandono mantenido al cabo del año)⁽²³⁾.

La intervención del equipo de salud es fundamental para aumentar las tasas de cesación. Según la encuesta GATS 2017⁽²⁴⁾, solo el 52,0% de los fumadores que tuvieron contacto con un profesional de la salud en el año previo, recibieron un consejo de cesación y solo 18,2% recibió apoyo en el proceso.

Tratamiento de la adicción al tabaco

Debido a los perjuicios que ocasiona en la salud y la dependencia que genera, resulta imprescindible dejar constancia en la historia clínica de cada paciente si es consumidor de tabaco y las características más importantes, tales como edad de inicio e intensidad del consumo.

La mayoría de los fumadores manifiesta su deseo de dejar de fumar, el 72% lo ha expresado en un estudio del Reino Unido⁽²⁵⁾ y datos similares (72,9%) se han obtenido en la encuesta GATS realizada en Uruguay⁽²⁴⁾.

De acuerdo a la predisposición que presenta la mayoría de los fumadores hacia el tratamiento de la adicción, es necesario que los profesionales de la salud cuenten con la información y los recursos necesarios para brindar las respuestas adecuadas.

El tratamiento de la adicción al tabaco se puede abordar desde distintos niveles de intervención. Todos los profesionales de la salud deben implementar al menos una intervención mínima. Cuando el profesional cuenta con mayor motivación y entrenamiento, puede realizar una intervención más amplia en el ámbito de su consulta habitual. Cuando sea necesario o el profesional no esté capacitado para acompañar a su paciente en el proceso de cesación, se deberá derivar al nivel de intervención más especializado, la unidad de tabaquismo. En este nivel trabaja un equipo multidisciplinario que brinda apoyo psicológico y farmacológico, en forma individual o grupal, todo lo cual multiplica la efectividad.

La evidencia correlaciona el tiempo que se dedica al tratamiento (intensidad de la intervención) con cifras más elevadas de la tasa de abstinencia⁽²⁶⁾.

Hay evidencia de que una intervención mínima, de menos de 3 minutos, es suficiente para que el 40% de los fumadores considere el abandono de su consumo y se duplique la tasa de abstinencia al año con respecto a la no intervención⁽²⁷⁾.

La intervención mínima

- Se realiza en el marco de la asistencia habitual (oportunistas).
- La pueden implementar todos los integrantes del equipo de salud.
- No consume más de 3 minutos por intervención.
- Se aplica a todos los consumidores de tabaco.
- En no fumadores, el objetivo es evitar la exposición al humo de tabaco ajeno.

Lo primero es **Averiguar** (A) el vínculo de la persona con el tabaco, inmediatamente dar un consejo **Breve** (B) de cesación y luego ofrecer ayuda para lograr la **Cesación** (C) del consumo. La Guía Nacional de Abordaje del Tabaquismo de nuestro

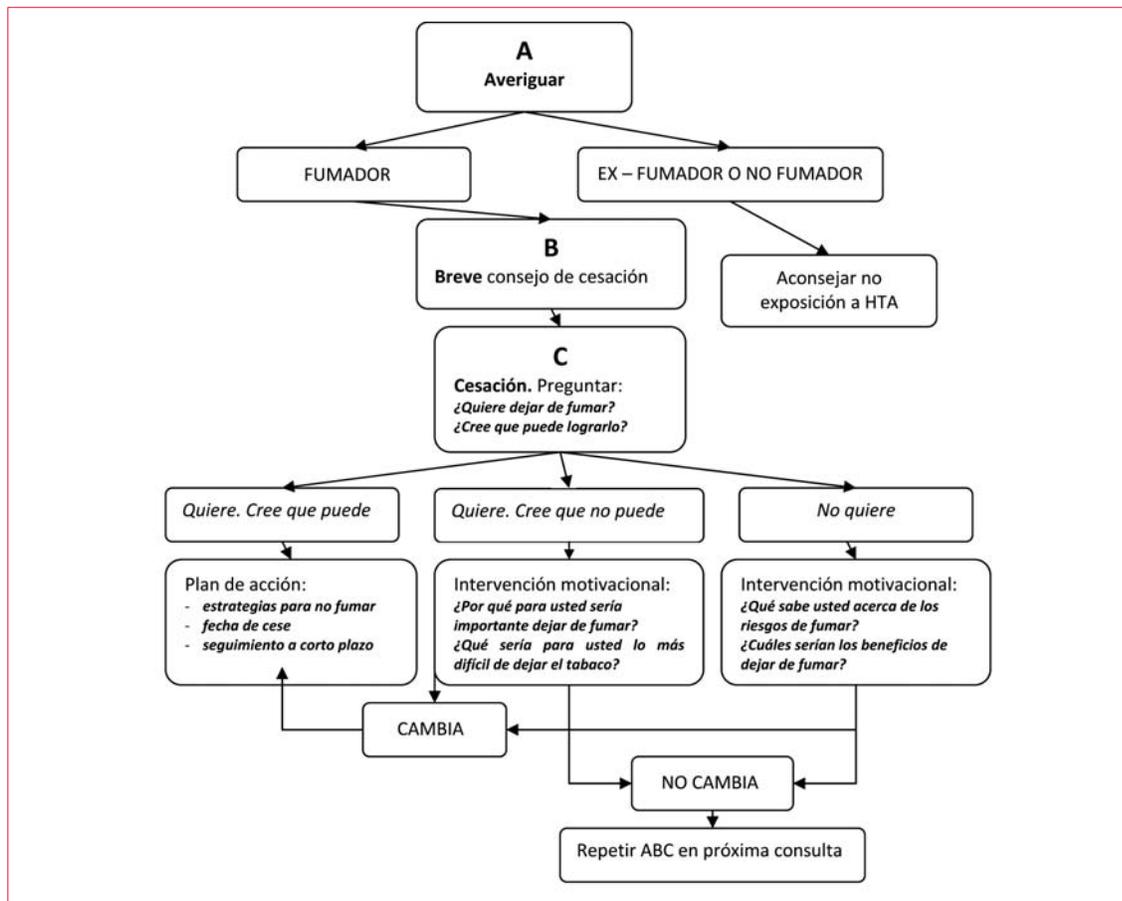


Figura 1. Algoritmo del ABC de la cesación tabáquica.
 HTA: humo de tabaco ajeno

país llama a esta intervención el ABC de la cesación⁽¹⁶⁾.

Averiguar (A): si el paciente es fumador, ya sea diario u ocasional o si está expuesto a HTA. Si hace más de seis meses que dejó de fumar, se considera exfumador. Todas las respuestas deben ser registradas en la historia clínica que será actualizada periódicamente.

Breve consejo (B): debe ser la primera acción ante todo consumidor de tabaco, se debe aconsejar firmemente dejar de fumar. Para que sea efectivo, el consejo debe ser: claro, sencillo y estar relacionado con la patología actual del paciente. Aumenta su efectividad cuando en el consejo se incluye el ofrecimiento de ayuda.

Ejemplo: “Dejar de fumar es lo más importante que usted puede hacer para evitar un nuevo episodio. Si está de acuerdo, yo lo puedo ayudar”.

Cesación (C): es el siguiente paso, se trata de brindar un apoyo concreto al paciente o derivarlo a la unidad de tabaquismo.

El objetivo es alcanzar la cesación total del consumo de tabaco. El apoyo efectivo consta de varios

pasos, de acuerdo al esquema que se muestra en la figura 1.

Dos preguntas serán suficientes en la intervención mínima para evaluar motivación: ¿Quiere dejar de fumar? ¿Cree que podrá lograrlo?

Las personas que quieren dejar de fumar y creen que pueden, aunque tengan alguna duda, son las que están preparadas para la cesación. En ellas se debe implementar un plan de acción concreto y un seguimiento a corto plazo.

Plan de acción

- Identificar situaciones y emociones que disparan su deseo de fumar (estrés, miedo, cansancio, aburrimiento, etcétera) y buscar formas alternativas para enfrentar estas situaciones sin fumar.
- El médico puede brindar estrategias sencillas en un material preimpreso (ver Guía Nacional).
- Definir una fecha de cesación. Puede implementar ensayos previos de 24 horas.
- Realizar un seguimiento específico a corto plazo, no más de un mes.

- Si el paciente no logró la cesación en la fecha acordada, se le puede ofrecer tratamiento farmacológico o derivar a una unidad de tabaquismo.

Intervención motivacional

En las personas que no quieren o creen que no pueden dejar de fumar, realizaremos una breve intervención motivacional y les propondremos un seguimiento que dependerá de si se logra o no un cambio en su motivación.

La intervención motivacional se basa en *preguntas*. *El paciente tiene todas las respuestas, solo hay que acompañarlo a encontrarlas.*

Si el paciente cree que no puede, podemos preguntar:

- *¿Por qué para usted sería importante dejar de fumar?*
- *¿Qué sería para usted lo más difícil de dejar el tabaco?*

Si el paciente no quiere dejar de fumar, preguntaremos:

- *¿Qué sabe usted acerca de los riesgos del tabaquismo para su salud?*
- *¿Cuáles serían los beneficios de dejar de fumar?*

El solo hecho de ayudar al paciente a elaborar sus propias respuestas constituye una intervención efectiva para promover su motivación al cambio.

Luego preguntaremos al paciente si sigue pensando lo mismo sobre querer y poder dejar de fumar. Si cambia, se procederá con el plan de acción. Si persiste no preparado, se repetirá el consejo breve y la evaluación de la motivación en el siguiente contacto por su motivo de consulta.

Tratamiento farmacológico

Un escalón más en el tratamiento de la adicción al tabaco es el uso de fármacos específicos. Se trata de un apoyo a los recursos implementados previamente. Su objetivo consiste en reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia asociados al dejar de fumar. Los medicamentos que han demostrado efectividad y se consideran de primera línea son: terapias de reemplazo nicotínico (TRN), bupropión y vareniclina.

En un metaanálisis⁽³¹⁾ en el cual se efectuó la revisión de 267 estudios comprendidos entre 2008 y 2012 y que abarcaron a 101.000 fumadores en los cuales se midieron los resultados del tratamiento a los seis meses de su inicio y los efectos secundarios observados, se obtuvieron los siguientes resultados:

- a) la TRN fue superior al placebo (OR 1,84; IC 95% 1,71-1,99);
- b) el bupropión fue superior al placebo (OR 1,82; IC 95% 1,60-2,60);
- c) la vareniclina fue superior al placebo (OR 2,88; IC 95% 2,44-3,47);
- d) la vareniclina fue superior a la TRN (OR 1,57; IC 95% 1,29-1,91) y al bupropión (OR 1,59; IC 95% 1,29-1,96);
- e) no se registró un incremento de los eventos adversos neuropsiquiátricos ni cardiovasculares con bupropión ni con vareniclina.

El uso de los diversos fármacos, efectos secundarios y contraindicaciones están ampliamente descritos en la Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo 2009⁽¹⁷⁾.

Las TRN se comercializan bajo diversas presentaciones, dependiendo de cada país: gomas de mascar, parches, caramelos, nebulizador nasal, inhalador y comprimidos sublinguales. Se utilizan durante un período aproximado de tres meses, en determinados casos y según la necesidad es posible la extensión de este tiempo⁽¹⁹⁾.

La goma de mascar (chicle) disponible en Uruguay contiene 2 mg de nicotina. La dosis depende del número de cigarrillos que se consumen diariamente, pueden utilizarse hasta 24 piezas en el día y el tratamiento debe mantenerse al menos durante ocho semanas. Es importante que la pieza se mantenga en la boca por lo menos 40 minutos y se mastique lo menos posible. Se inicia sustituyendo algunos cigarrillos por chicles. Al lograr la abstinencia se recomienda usar chicles en frecuencia regular durante el día, según el número de cigarrillos previos. La efectividad depende de una adecuada técnica de masticación, que se debe explicar al paciente. Las TRN no tienen contraindicaciones absolutas, aunque se debe tener precaución en las primeras dos semanas luego de un infarto agudo de miocardio, en el ángor inestable y en las arritmias severas⁽⁵⁾.

La administración de nicotina puede realizarse mediante la utilización de “caramelos” o “pastillas” que poseen un mecanismo de absorción y farmacocinética similar a la goma de mascar.

Los parches de nicotina constituyen un mecanismo de liberación lenta de nicotina, las presentaciones son de 7, 14 y 21 mg. La utilización es de por lo menos ocho semanas. En pacientes que fuman más de 20 cigarrillos al día se recomienda iniciar con parches de 21 mg durante un mes y reducir la dosis en forma progresiva en los dos meses siguientes⁽⁵⁾.

El bupropión es el primer fármaco no nicotínico que ha demostrado efectividad en el tratamiento del

tabaquismo⁽⁵⁾. Su acción se basa en la inhibición de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina⁽²⁸⁾. Se debe comenzar el tratamiento entre 7 y 15 días antes del día fijado para abandonar el tabaco. Durante los tres primeros días se suministran 150 mg diarios y luego 150 mg cada 12 horas. Se aconseja mantener el tratamiento por un período entre 7 y 12 semanas. Se debe tener precaución con los pacientes con insuficiencia hepática, renal o bajo peso⁽⁵⁾. El bupropión está contraindicado en pacientes con antecedentes de convulsiones, trastornos de la alimentación (anorexia-bulimia) y trastorno bipolar. Es imprescindible la autorización del psiquiatra tratante cuando el paciente está usando otros antidepresivos.

Dentro de los agonistas parciales de los receptores nicotínicos se encuentran dos fármacos, citisina y su derivado vareniclina; la primera se encuentra disponible desde hace varios años en algunos países de Europa.

Estos fármacos tienen afinidad por los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas, interrumpiendo la unión de la nicotina al receptor; por este mecanismo disminuye la recompensa al momento de fumar y atenúa los síntomas del síndrome de abstinencia⁽²⁹⁾.

La vareniclina se encuentra en presentaciones de 0,5 y 1 mg. Se recomienda comenzar su administración siete días antes del día previsto para el abandono del tabaco. Se debe empezar con 0,5 mg una vez al día durante los tres primeros días, entre los días 4º al 7º se indican 0,5 mg cada 12 horas y luego 1 mg cada 12 horas durante 12 semanas. Dentro de los efectos secundarios, el más frecuente es el estado nauseoso, especialmente durante el inicio del tratamiento⁽³⁰⁾.

Otros fármacos que han demostrado utilidad para el tratamiento de la adicción al tabaco son la clonidina y la nortriptilina, aunque su utilización ha sido menor por los efectos secundarios que producen. La citisina ha demostrado tener efectividad, pero no está disponible en nuestro medio.

Dispositivos electrónicos

Los dispositivos electrónicos relacionados al consumo de productos del tabaco fueron desarrollados a partir de la idea patentada por Herbert A. Gilbert en 1965; con posterioridad, en 2003, Hon Lik y Ruyan Technology, en China, patentan lo que finalmente se conocerá como cigarrillo electrónico (*e-cigarettes*)⁽³¹⁾.

Desde entonces se han producido cambios permanentes en la tecnología, diseño y variedad de productos ofrecidos para el consumo, alcanzándose en varios países un crecimiento exponencial de sus ventas.

Estos dispositivos consisten en sustituir la combustión del tabaco y la producción de los gases derivados de la misma por el calentamiento de un líquido y la generación de vapor que puede contener nicotina o no.

En algunos casos el diseño permite la introducción de tabaco y el calentamiento del mismo sin llegar a la combustión. En términos generales se les suele designar como “vapeadores”.

Por lo tanto, podemos encontrar dispositivos electrónicos con y sin nicotina, y dispositivos que pueden admitir tabaco en su receptáculo para ser calentado (*heat not burn*).

En general, la estructura del dispositivo consiste en una batería, un dosificador y un cartucho intercambiable o cápsula que almacena líquido en su interior, habitualmente glicerol, propilenglicol, diversos aditivos que otorgan distintos sabores y olores al producto, y diferentes cantidades de nicotina o carecer de ella⁽³¹⁾.

Los dispositivos electrónicos son considerados “derivados del tabaco”⁽³³⁾ y presentados como sustituto de los cigarrillos de tabaco por entenderse que son menos perjudiciales, por lo cual se han promocionado como una alternativa para la cesación del consumo de tabaco.

La evidencia disponible hasta el momento y las recomendaciones de la OMS^(32,34) al respecto no respaldan los argumentos utilizados por quienes promueven los dispositivos electrónicos, por lo tanto es necesario profundizar en los estudios y obtener mayor evidencia antes de que puedan ser considerados una alternativa en la estrategia de tratamiento del tabaquismo. Debe tenerse en cuenta que no son inocuos y contienen sustancias tóxicas.

Conclusiones

Si bien se han producido avances con respecto al consumo de tabaco a partir de la instrumentación del Convenio Marco para el Control del Tabaco, estamos lejos de considerarlo como un problema sanitario resuelto. Es necesario insistir en la realización de la intervención mínima sistemática por parte de todo el equipo de salud, por ser la intervención más costo-efectiva y con mayor alcance poblacional según la OMS.

Bibliografía

1. **Organización Mundial de la Salud.** Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. Ginebra: OMS, 2014. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es/>. [Consulta: 31 Agosto 2018].

2. **Organización Mundial de Salud.** Enfermedades no transmisibles: 1 de junio de 2018. [Página web]. Ginebra: OMS, 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. [Consulta: 31 Agosto 2018].
3. **GBD 2015 Risk Factors Collaborators.** Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1659-724.
4. **Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al.** Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377(9775):1438-47.
5. **Zabert G, Jiménez Ruiz C, Zabert I.** ¿Qué deben saber los cardiólogos del tratamiento farmacológico para dejar de fumar? *Rev Urug Cardiol* 2011; 26(3):251-62.
6. **Organización Mundial de la Salud.** Directrices sobre la protección contra la exposición al humo de tabaco: finalidad, objetivos y consideraciones principales. Ginebra: OMS, 2007. Disponible en: www.who.int/fctc/cop/art%208%20guidelines_spanish.pdf. [Consulta: 31 Agosto 2018].
7. **Ambrose J, Barua R.** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1731-7.
8. **Sandoya E, Sebríe E, Bianco E, Araújo O, Correa A, Davyt O, et al.** Impacto de la prohibición de fumar en espacios cerrados sobre los ingresos por infarto agudo de miocardio en Uruguay. *Rev Méd Urug* 2010; 26(4):206-15.
9. **Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S.** Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27(4):386-92.
10. **Teo K, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, Hunt D, et al.** Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368(9536):647-58.
11. **Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I.** Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE.
12. **Barnoya J, Glantz S.** Cardiovascular effects of second hand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;111(20):2684-98.
13. **Sebríe E, Sandoya E, Hyland A, Bianco E, Glantz S, Cummings K.** Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after implementation of a comprehensive smoke-free policy in Uruguay. *Tob Control* 2013;22(e1):e16-20. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050134
14. **Fondo Nacional de Recursos.** Día mundial sin tabaco: comunicación realizada el 31 de mayo de 2018. Montevideo: FNR, 2018. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/n_dia_tabaquismo_2018 [Consulta: 31 Agosto 2018].
15. **Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein H, Vestbo J.** Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316(7137):1043-7.
16. **Sociedad Española de Cardiología.** Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(10):939.e1-e87. doi: 10.1016/j.recesp.2016.09.004
17. **Lorenzo García A, Baraibar Penco R, Melgar Álvarez S, Parodi Debat C, Gambogi Irigaray R, Cenández Martínez A, et al.** Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo: Uruguay 2009. Montevideo: MSP, 2009.
18. **Chow C, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox K, Anand S, Yusuf S.** Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121(6):750-8.
19. **Di Chiara G.** Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000;393(1-3):295-314.
20. **Hughes J.** Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007;9(3):315-27.
21. **McRobbie H, Thornley S.** La importancia de tratar la dependencia tabáquica. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(6):620-8.
22. **Shiffman S, Brockwell S, Pillitteri J, Gitchell J.** Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J Prev Med* 2008;34(2):102-11.
23. **Hughes J, Keely J, Naud S.** Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99(1):29-38.
24. **Uruguay. Ministerio de Salud.** Encuesta mundial de tabaquismo en adultos: Global Adult Tobacco Survey (GATS) Uruguay 2017. [En prensa]. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/PRESENTACION%20GATS_Mayo%202017%20%28edit%29.ppt. [Consulta: 31 Agosto 2018].
25. **Lader D.** Smoking-related behaviour and attitudes, 2006: a report on research using the National Statistics Omnibus Survey produced on behalf of the Information Centre for health and social care. Newport, UK: Office for National Statistics, 2007.
26. **Unites States. Department of Health and Human Services.** Treating tobacco use and dependence. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2000.

27. **Stead L, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T.** Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD000165. doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
28. **Hughes J, Stead L, Lancaster T.** Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000031.
29. **Rollema H, Hajós M, Seymour P, Kozak R, Majchrzak M, Guanowsky V, et al.** Preclinical pharmacology of the alpha4 beta2 nAChR partial agonist varenicline related to effects on reward, mood and cognition. *Biochem Pharmacol* 2009;78(7): 813-24.
30. **Jiménez Ruiz C, Jaén C.** Guía de tratamiento del tabaquismo. [Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline of U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service May 2008]. Madrid: SEPAR, 2010.
31. **Organización Mundial de Salud.** Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina (SEAN/SSSN), informe de la OMS, Séptima Reunión de la Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, Delhi, (7 al 12 de noviembre de 2016), FCTC/COP/7/11. Disponible en: http://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_ES.pdf. [Consulta: 31 Agosto 2018].
32. **Doval H, Tajer C.** Evidencias en Cardiología. 8 ed. Buenos Aires: GEDIC, 2016.
33. **Bhatnagar A, Whitsel L, Ribisl K, Bullen C, Chaloupka F, Piano M, et al.** Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130(16):1418-36.
34. **Bhatnagar A, Whitsel L, Ribisl K, Bullen C, Chaloupka F, Piano MR, et al.** Electronic Cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130(16):1418-36. doi: 10.1161/CIR.0000000000000107