



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Bupropión para el abandono del tabaquismo

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autor: Chávez Muñoz, Byron Alexander

Director: Ruth Elizabeth, Maldonado Rengel

LOJA

2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del trabajo de titulación

Loja, 13 de septiembre de 2023

Doctora

Maria Irene Carrillo Mayanque

Directora de la carrera de Medicina

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado “**Bupropión para el abandono del tabaquismo**” realizado por **Chávez Muñoz Byron Alexander** ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Ruth Elizabeth, Maldonado Rengel

Director del trabajo de fin de titulación.

C.I.: 1103476766

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Byron Alexander Chávez Muñoz, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Bupropión para el abandono del tabaquismo, de la carrera de medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: (se debe colocar los nombres de los capítulos elaborados en el Trabajo de Titulación), siendo (nombres y apellidos completos), director (a) del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Autor: Byron Alexander Chávez Muñoz

C.I.: 1720776945

Correo electrónico: byri2302@hotmail.com

Dedicatoria

Dedico este trabajo de titulación a mi madre, Dra. Zhenia Muñoz, quien ha soportado mi avance en la carrera, y en la vida, como nunca nadie podría. Por ser compañera y guía en los caminos sencillos y difíciles. Por respetar y apoyar cada decisión a favor de mi desarrollo espiritual y académico.

A mi padre, quien con ardua labor, y, lejos de su familia, apoyó económica y moralmente mi carrera profesional. Un hombre, éticamente inquebrantable.

A mi hermana, a quien amo con mucho más que todo el corazón.

A mis abuelos, Elsa y Nelson, quienes han aconsejado mi vida y me han hecho notar los errores que yo no podía ver.

A mis amigos, quienes siempre han soportado y aconsejado desde las decisiones más sencillas hasta las más difíciles; y, por siempre escucharme cuando lo necesitaba, y cuando no.

A mi gran amigo, Dr. Germán Vélez, quien ha sido un pilar fundamental en mi vida emocional, y que ha sido fuente de motivación e inspiración.

Agradecimiento

Agradezco a mi madre y mi padre, que han sido mi fuente de inspiración y apoyo durante toda mi vida.

Agradezco a mi hermana por ser de mis motivaciones mas grandes.

A mi tutora de tesis quien, con ardua labor, ha guiado y apoyado este trabajo de revisión bibliográfica.

Agradezco a mis mascotas por llenar mi corazón de ternura y hacer los días más fáciles.

Índice de contenido

Aprobación del director del trabajo de titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido	VII
Índice de tablas	VIII
Índice de figuras	VIII
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Justificación	3
Pregunta de investigación	3
Objetivos	3
Capítulo uno	5
Marco teórico	5
1.1 Breve historia del tabaquismo	5
1.2 Composición del cigarrillo.....	5
1.3 Conceptos: adicción, tolerancia, abstinencia.	6
1.4 Epidemiología mundial del tabaquismo.....	7
1.5 Epidemiología del tabaquismo en Ecuador	8
1.6 Bases biológicas de la adicción.....	8
1.7 Farmacocinética y farmacodinamia: nicotina	9
Capítulo dos	12

Metodología	12
2.1 Tipo de trabajo	12
2.2 Estrategia de búsqueda	12
2.3 Criterios de inclusión	15
2.4 Criterios de exclusión	15
Capítulo tres	16
Resultados	16
Discusión	40
Conclusiones	45
Recomendaciones	46
Referencias	47
Apéndice	50

Índice de tablas

Tabla 1	13
Estrategia de búsqueda	13
Tabla 2	17
Resultados	17

Índice de figuras

Figura 1	16
Diagrama de flujo para el reclutamiento de artículos científicos	16
Figura 2	50
Medidas de resultado de la abstinencia a lo largo del tiempo.....	50
Figura 3	51
Tasas de abandono de la abstinencia sostenida, diferencias de riesgo y riesgos relativos a lo largo del tiempo y brazo de tratamiento, para medicamentos individuales	51
Figura 4	59
Tasas de abandono de la abstinencia sostenida, diferencias de riesgo y riesgos relativos a lo largo del tiempo, para medicamentos individuales	59
Figura 5	60
Características del estudio como predictores de Odds ratio	60
Figura 6	61
Características del estudio como predictores de abstinencia en condiciones de control y medicación.....	61
Figura 7	62
Asignación de tratamiento adaptativo y prevalencia puntual de abstinencia a las 26 semanas.....	62

Resumen

Analizar y describir la literatura actual sobre el bupropión indicado para el cese del hábito tabáquico en adultos, sin comorbilidades orgánica y/o psiquiátricas, ni embarazadas. El presente documento es una revisión narrativa. Para su elaboración, se indagó y seleccionó la literatura científica disponible en las plataformas PubMed, Scopus, y BVS. Dicha búsqueda se realizó en el periodo de febrero del 2022 hasta abril del 2022. El resultado fueron 13 artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión propuestos. En la revisión se analizó revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, y ensayos clínicos. Existe literatura científica que respalda y rechaza el uso de bupropión como terapia para el cese del hábito tabáquico, tanto en monoterapia como en terapia combinada con vareniclina y/o terapia de sustitución de nicotina. Hay ambigüedad sobre el uso de bupropión para el cese del tabaquismo.

Palabras clave: Tabaquismo, cese del hábito tabáquico, bupropión.

Abstract

Objective: To analyze and describe the current literature on bupropion indicated for smoking cessation in adults, without organic and/or psychiatric comorbidities, or pregnant women. This document is a narrative review. For its elaboration, scientific literature available on the PubMed, Scopus, and VHL platforms was investigated and selected. This search was carried out in the period from February 2022 to April 2022. The result was 13 selected articles according to the proposed inclusion and exclusion criteria. The review looked at systematic reviews, narrative reviews, and clinical trials and studies. There is scientific literature that supports and rejects the use of bupropion as a therapy for smoking cessation, both in monotherapy and in combination therapy with varenicline and/or nicotine replacement therapy. There is ambiguity about the use of bupropion for smoking cessation.

Keywords: Smoking, smoking cessation, bupropion

Introducción

Justificación

A pesar de que el consumo de tabaco ha sido fuertemente vinculado con una gran variedad de enfermedades, en diferentes sistemas, el consumo persiste en un porcentaje considerable de la población. Esto refleja la fuerte adicción que existe en los consumidores de cigarrillo, lo que implica la dificultad para dejar de fumar o la recaída luego del cese del hábito. Además, el tabaquismo persiste como una de las principales causas de muerte prevenible.

Gracias a la evolución científica, se ha logrado demostrar que, en circuito de recompensas en el cerebro, la liberación dopaminérgica es equiparable a drogas como la heroína y cocaína. Es decir, existe un proceso neurobiológico complejo que condiciona al individuo al consumo persistente y cuantioso.

Es por ello que se considera que para que el cese del tabaquismo se mantenga en el tiempo, el proceso de abandono requiere asesoría profesional. Esto implica un manejo psicoterapéutico y psicofarmacológico. Uno de los fármacos esenciales en el tratamiento del tabaquismo es el bupropión, inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina, el mismo que cuenta con escasas revisiones individualizadas pese a ser uno de los fármacos más utilizados para abandono del consumo de tabaco.

Este trabajo narrativo busca recopilar la literatura científica actual sobre uno de los medicamentos más utilizados para el cese del hábito tabáquico, el bupropión, pues existe poca información recopilatoria sobre su uso en la actualidad. Así, el aporte de este trabajo será la síntesis de la información científica respecto al fármaco en cuestión.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el estatus actual del bupropión indicado para el cese del hábito tabáquico en adultos, sin comorbilidades orgánica y/o psiquiátricas, ni embarazadas?

Objetivos

Objetivo general

- Analizar y describir la literatura actual sobre el bupropión indicado para el cese del hábito tabáquico en adultos, sin comorbilidades orgánica y/o psiquiátricas, ni embarazadas.

Capítulo uno

Marco teórico

1.1 Breve historia del tabaquismo

Lo que conocemos de la historia del tabaquismo empieza desde la época de la colonización cuando, a su llegada a las islas del Caribe, observaron que los nativos inhalaban humo producto de la combustión de hojas secas. Incluso, se sugiere que en el periodo pre colonial los Mayas utilizaban la panta con fines religiosos, y, se le atribuían cualidades medicinales. Para finales del siglo XVI, debido a las rutas de los marinos europeos, el uso de la planta de tabaco se había extendido casi a todo el mundo. Una vez que el tabaco ganó popularidad social, fue Jean Nicot quien sugiere a la reina el consumo de tabaco inhalado a la reina como tratamiento para sus habituales e intensos dolores de cabeza, y, partir de dicha sugerencia, el consumo entre la nobleza europea se extendió con rapidez. A la extensión del uso de la Nicotina tabacum, su producción y consumo eran penados, incluso con la muerte, en algunas regiones como: Dinamarca, Rusia, China y Turquía. Cuando el tabaco se introdujo a la vida moderna, su consumo se convirtió en un sinónimo de estatus y elegancia, en hombres y mujeres. Sin embargo, en el año 1954 los investigadores británicos Austin Hill y Richard Doll realizan un estudio, en más de 4000 médicos, determinando la relación innegable entre el consumo de tabaco y cáncer de pulmón. En 1964, el informe del cirujano general de los Estados Unidos de Norteamérica expone el daño que el consumo de tabaco provoca en el organismo. Entonces, la información referente al tema crece progresivamente. (Soledad Serrano Peña & Rojo Moreno-Arrones, 2004)

1.2 Composición del cigarrillo

En su estado original, el cigarrillo se compone de, aproximadamente, 4000 partículas. Cuando sucede la combustión del cigarrillo, varios de los compuestos originales sufren una conversión química que resulta en la producción de alrededor de 6000 sustancias, de las cuales 11 constituyen agentes carcinogénicos comprobados, y, 65 constituyen probables agentes carcinogénicos. El cigarrillo, en su fase gaseosa, contiene: Monóxido de carbono, dióxido de carbono, carbonil sulfido, Bencenoa, tolueno, formaldehído, metilpiridina,

hidrazinab, amonio, óxidos de nitrógeno, N-nitrosodimetilaminab, N-nitrosodietilaminab, N-Nitrosopirrolidinab, 1,3-Budidieno; mientras que en su fase particulada sus principales componentes son: nicotina, fenol, anilinab, 2-naftilaminaa, 4-aminobifenila, benzo (a) antraceno, benzo (a) pirenob, ã-butirolactonac, N-nitrososornicotina, cadmiob, níquela, polonio-210. De todo estos componentes, los principales carcinogénicos son: benzopireno, nitrosaminas, aldehido, níquel, plomo, y polonio (Ballén et al., 2006).

1.3 Conceptos: adicción, tolerancia, abstinencia.

Se define a la adicción según los criterios generales de los trastornos por consumo de sustancias estipulados en el DSM en su quinta revisión. Así, el trastorno por consumo de sustancias representa la asociación de síntomas cognitivos, conductuales, y fisiológicos, que indican que el individuo persiste en el consumo de una o varias sustancias a pesar de los problemas relacionados al consumo. Por lo tanto, el trastorno se basa en patrones patológicos de consumo como el poco control sobre el consumo de la sustancia en cuestión; el aumento progresivo del consumo; deseos o intentos fallidos de abandono de consumo de la sustancia; invierte grandes cantidades de tiempo en conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de los efectos de la misma; ansia y urgencia de consumo; deterioro social, es decir, falta de responsabilidad en la vida académica, doméstica, o laboral. El concepto de farmacodependencia, similar al anterior, se refiere a la conducta autoaprendida y autorreforzada por los elementos siguientes: búsqueda de la sustancia, autoadministración, e imposibilidad para detener el consumo (Gómez Restrepo, 2018). La dependencia se divide clásicamente en dos: física y psíquica. La dependencia física se caracteriza por la adaptación a determinados niveles sanguíneos de la sustancia durante un tiempo prolongado, y, cuyo descenso provoca efectos fisiológicos adversos, a lo que se llama síndrome de abstinencia. La dependencia psíquica representa la sumisión del individuo al consumo de la sustancia; su vida gira alrededor del consumo (Javier Domínguez Estrada et al., 2019), lo cual demuestra una conducta compulsiva de consumo. Sin embargo, no todos los consumidores habituales de drogas son adictos (Pinel, 2012).

La tolerancia se interpreta como la resistencia a los efectos que la sustancia inicialmente producía en el sistema nervioso del individuo. (Javier Domínguez Estrada et al., 2019). Es decir, existe una reducción notable del efecto que se generaba con la dosis habitual, o, el aumento significativo de la dosis para obtener los efectos deseados. (American Psychiatric Association, 2014). La tolerancia contingente a la droga se refiere a la evidencia que demuestra que se desarrolla tolerancia a los efectos de la droga que de hecho se han experimentado. Y, la tolerancia se refiere a que se ha demostrado que la tolerancia alcanza su máxima expresión cuando una droga se administra en la misma situación que se administró previamente (Pinel, 2012).

Pese a la división de términos, los conceptos descritos en este apartado del texto deben ser interpretados como partes de un todo en constante interacción entre sí.

1.4 Epidemiología mundial del tabaquismo

En el 2015 más de 1.100 millones de personas fumaban tabaco; dicha conducta era más frecuente en el sexo masculino (World Health Organization, 2017). Para el año 2016, la cifra mundial superaba los 1.100 millones de consumidores de tabaco de 15 años de edad o mayores. Del total de fumadores de tabaco de este rango etario, el 34 % eran del sexo masculino y 6% de sexo femenino (World Health Organization, 2018). Las cifras del 2016 son menores respecto al 2000, en donde la prevalencia era del 43% para varones y 11% para mujeres. A pesar de que se observa una disminución de las cifras de tabaquismo, el descenso ha sido más lento en las mujeres, e incluso, se cree que en algunos países la cifra puede haber aumentado. (World Health Organization, 2019). Así, la cifra mundial de adultos consumidores de tabaco bajó de 33.3 %, un cuarto de la población mundial de adultos, al 23.6% de la población de adultos para el 2018. En los adultos de sexo masculino la cifra bajó de cerca del 50% al 38.6% en el periodo del 2000 al 2018, y, para mujeres la cifra descendió hasta 8.5% en 2018. No obstante, la cifra mundial de consumidores de tabaco 1.3 billones de personas en 2018 (World Health Organization, 2019). Así mismo, El consumo de tabaco es

un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, más de 20 tipos o subtipos diferentes de cáncer y muchas otras condiciones de salud debilitantes. En 2020, aproximadamente el 22,3 % de la población mundial de 15 años o más eran consumidores frecuentes de algunas de las formas de tabaco. Para 2020, la proporción de hombres que usaban tabaco se había reducido a poco más de uno de cada tres (36,7 %), mientras que la de mujeres se había reducido a uno de cada trece (7,8 %). Dado que se dispone de datos de prevalencia muy limitados de las encuestas realizadas en 2020 y 2021, aún no se conoce el impacto de la pandemia de COVID-19 en el consumo de tabaco. (World Health Organization, 2022)

1.5 Epidemiología del tabaquismo en Ecuador

En Ecuador, la prevalencia de consumo de cigarrillo fue mayor en hombres. Considerando que en el análisis estadístico se toma en cuenta a las personas de 15 años o mayores, el 14% del total de fumadores eran hombres, y, el 3.3 % eran mujeres (World Health Organization, 2017). Según la OMS, en el 2018 el porcentaje de fumadores fue del 12.3 % para hombres y 2% para mujeres (World Health Organization, 2018). Posteriormente, se estipula que la prevalencia de fumadores de tabaco es del 7.2% en el país, sin que la tendencia de sexo cambie (World Health Organization, 2019).

1.6 Bases biológicas de la adicción

En el 1954, Olds y Milner implantaron, en ratas, electrodos de electroestimulación en el sistema de recompensa cerebral el cual se activaba mediante un interruptor que permitía a los animales estimularse por si solos. El resultado fue que las ratas eran capaces de estimularse hasta dos mil veces por hora, y, soportar daños físicos para recibir placer. Se ha relacionado la adicción, esencialmente, con el circuito de recompensa dopaminérgico ligado al área tegmental ventral. Corresponde a una vía dopaminérgica (A10) que se comunica mediante 2 vías principales: mesocortical y mesolímbica. Esta última se ha vinculado con la

prominencia de los estímulos y la promoción de la conducta relacionada a un objetivo. La prominencia del estímulo permite al cerebro estratificar los estímulos en: aversivo, placentero, novedoso; esta función incita a buscar o evitar un estímulo. Así, los estímulos gratificantes liberan dopamina de manera abrupta y rápida, y, los estímulos aversivos liberan dopamina de forma lenta. A pesar de que las distintas drogas de abuso tienen distintas propiedades farmacológicas, se ha comprobado que todas estimulan la vía dopaminérgica mesolímbica.

1.7 Farmacocinética y farmacodinamia: nicotina

La nicotina es el principal componente psicoactivo adictivo del cigarrillo. El humo del cigarrillo es, en comparación con la pipa y el cigarro, más ácido. Esto implica que la nicotina se absorbe, por inhalación, en el pulmón debido a su pH más alcalino. Gracias a que la fracción no ionizada de la nicotina es hidrosoluble y liposoluble, se absorbe con facilidad por los capilares pulmonares, la mucosa oral, y la piel. La fracción ionizada (69%) de la nicotina se absorbe de manera deficiente. No obstante, el contacto con el pH de la vía aérea transforma la fracción ionizada en no ionizada, facilitando su absorción. Así, el cigarrillo se absorbe de 4-45-% en los plexos linguales y mucosa oral, y, 70-90% en el pulmón. Ya que la absorción se da en los capilares pulmonares, los productos de la combustión del cigarrillo evitan la circulación portal. Esto implica un paso muy rápido al torrente sanguíneo, y, un paso hacia la circulación del cerebro en 8-10s. Aproximadamente, se absorbe el 33% de la nicotina inhalada, y el peak de concentración en la sangre es de 25-45 ng/ml tras fumar el cigarrillo durante 10 min. Las concentraciones son diferentes en sangre arterial y venosa, pues en la sangre arterial la concentración es seis a diez veces mayor que en la sangre venosa. Sin embargo, las concentraciones disminuyen de manera significativa conforme la nicotina se distribuye en otros tejidos en los 20-30 min siguientes. Se estima que la vida media es entre 20 y 120 min. Por ello, se espera que la concentración sea de 25-45 ng/ml 5 min después de fumar un cigarrillo, 10ng/dl en los 30 min siguientes, manteniéndose así hasta los 60 min para luego descender a 1-8 ng/ml. (Pérez Trullén, 1995)(J. Pozuelos Estrada et al., 2000). Los

sitios primarios en donde la nicotina ejerce su acción corresponden a los receptores nicotínicos de acetilcolina, canales iónicos activados por ligandos; dichos canales iónicos se disponen, en combinaciones de sub-unidades alfa y beta, alrededor de poros permeables a potasio, sodio, y calcio. Gran parte de los receptores nicotínicos de acetilcolina se localizan a nivel presináptico, y, median la liberación de acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina, GABA; sin embargo, la localización de estos receptores es postsináptica en el área tegmental ventral (Valentine & Sofuoglu, 2017). La acción sobre el sistema dopaminérgico se da gracias a la estimulación sobre el área tegmental ventral y sus proyecciones, mesolímbica y mesocortical; la respuesta es una descarga de dopamina, y su aumento extracelular, especialmente en el núcleo accumbens. Se ha demostrado recientemente que la descarga de dopamina es similar a la de otras sustancias como la heroína. Mediante estudios electrofisiológicos se expone que los agonistas de nicotina producen una descarga de GABA en el cerebro de los animales, proceso que es dependiente de calcio. Además, la nicotina mejora el ritmo de descargas de las neuronas GABAérgicas. También es claro que la potencia la descarga de noradrenalina en el cerebro, así como también la nicotina muestra su acción, principalmente, en el locus coeruleus. Respecto a la serotonina, la exposición diaria a la nicotina y el consumo de tabaco disminuyen la secreción de serotonina en el hipocampo. Tan pronto como se administra nicotina por microinyección la inhibición de la secreción de serotonina produce una reacción ansiolítica (Tiwari et al., 2020). El metabolismo de la nicotina es esencialmente hepático, no obstante, también hay cierto grado de metabolismo renal y pulmonar. En el hígado la isoforma de citocromo P-450 que metaboliza el 60-80% de la nicotina es la CYP2A6. Así, produce cotinina, principal metabolito de la nicotina, y nicotina-N-óxido. La cotinina tiene una semivida de aproximadamente 20 horas, y, es capaz de interactuar con el receptor nicotínico de la acetilcolina, siendo capaz de contribuir al efecto farmacológico de la nicotina. (J. Pozuelos Estrada et al., 2000) La vía de eliminación es renal; en condiciones de pH urinario normal el 10% de la nicotina se excreta sin metabolizar, la cotinina se empieza a detectar 2 h después

del consumo y se ha eliminado hasta el 90% hasta las 72h, un 10% de conitina y el 100% de nicotina-N-óxido se excretan sin modificar (Pérez Trullén, 1995).

Capítulo dos

Metodología

2.1 Tipo de trabajo

El presente documento es una revisión bibliográfica de tipo narrativo.

2.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda y reclutamiento de artículos se realizó mediante la consulta de las bases de datos médicas: PubMed, BVS, y SCOPUS . El pesquizado de literatura científica tuvo lugar en el período del 20 de febrero del 2022 hasta el 17 de abril del 2022. Los artículos utilizados para esta revisión fueron publicados desde el año 2017 hasta el año 2022, y, se incluyeron artículos en los idiomas inglés y español.

Mediante la búsqueda y reclutamiento de artículos en distintas plataformas de literatura médica, se ha analizado diversos documentos redactados en países como Chile, España, Italia, Reino Unido, Portugal, India, y Estados Unidos de Norteamérica. Esto es el resultado de una búsqueda organizada y sistemática que tiene por objetivo seleccionar información de la mejor calidad para solventar la incógnita propuesta en esta revisión.

La terminología MeSH utilizada para la búsqueda especializada, para la pesquisa en el idioma inglés incluyó: Smoking Behavior, Smoking Behaviors, Smoking Habit, Smoking, Smoking cessation, Smoking cessation agents, Smoking Reduction, Tobacco Use Disorders, Tobacco smoking , Cigarette smoking, Nicotine Addiction, Tobacco Dependence, Nicotine Use Disorder, Nicotine Dependence. Así mismo, para la indagación de literatura médica en el idioma español se incluyó los términos DeCs: Dependencia a la nicotina, Dependencia de Tabaco, Trastorno por Consumo de Nicotina, Trastorno por Uso de Tabaco, Abandono del Tabaquismo sin Humo, Cese del Tabaquismo, Dejar el Tabaco, Abandono del Tabaquismo sin Humo, Cese del Tabaquismo, Dejar el Tabaco. Estos términos se han utilizado en conjunto con los “booleanos” AND, NOT, y OR, para la búsqueda especializada de artículos científicos en las plataformas mencionadas.

La estrategia se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1

Estrategia de búsqueda

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Limitadores	Artículos
PubMed	((Bupropion[Title/Abstract] AND cessation[MeSH Major Topic]) AND (Bupropion[Text Word]) AND (smoking cessation[Text Word])).	Humanos. Inglés.	43
	((Bupropion[Title/Abstract] AND (Bupropion[Text Word]) AND (smoking cessation[Title/Abstract])) AND (smoking cessation[Text Word]))	Español. Texto completo	52
	((("smoking"[Title/Abstract] OR cessation"[Title/Abstract] "bupropion"[Title/Abstract] hydrochloride"[Title/Abstract] AND (ffrft[Filter] AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))	"smoking AND "bupropion AND ((y_5[Filter] Ultimos 5 años. Población adulta.	55
	(((((("smoking cessation"[Title/Abstract] OR "smoking cessation agents"[Title/Abstract] OR "cigarette smoking"[Title/Abstract] OR "tobacco smoking"[Title/Abstract]) AND "bupropion"[Title/Abstract] OR "bupropion hydrochloride"[Title/Abstract]) NOT "pregnant"[Title/Abstract]) NOT "pregnancy"[Title/Abstract]) NOT "naltrexone"[Title/Abstract] NOT "anti obesity agents"[Title/Abstract]) NOT "weight loss agent"[Title/Abstract]) NOT "mindfulness"[Title/Abstract] AND ((y_5[Filter] AND (ffrft[Filter] AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter] AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))).		18
Artículos totales			168
Artículos repetidos			79
Artículos restantes			89

BVS	(bupropión) OR (clorhidrato de bupropión) AND (tabaquismo) OR (dependencia de tabaco) OR (cese del tabaquismo) AND (fulltext:"1" OR "1" OR "1" OR "1") AND mj:("Bupropión" OR "Cese del Hábito de Fumar" OR "Fumar" OR "Tabaquismo" OR "Nicotina") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022]) 43	Humanos. Inglés. Español. Texto completo gratuito disponible. Ultimos 5 años. Población adulta.	
	(Tabaquismo) OR (Cese del hábito tabáquico) OR (Fumar) AND (Bupropión) AND (Bupropión hydrochloride)		
Artículos totales			166
Artículos repetidos en PubMed			124
Artículos restantes			42
Scopus	(TITLE-ABS KEY (bupropion) AND TITLE-ABS-KEY (smoking) OR TITLE-ABS-KEY (smoking AND cessation) OR TITLE-ABS-KEY (cigarette AND smoking) OR TITLE-ABS-KEY (fumar) OR TITLE-ABS-KEY (tabaquismo) AND NOT TITLE-ABS-KEY (pregnancy) AND NOT TITLE-ABS-KEY (anxiety) AND NOT TITLE-ABS-KEY (mental AND illness) AND NOT TITLE-ABS-KEY (psychiatric AND comorbidities) AND NOT TITLE-ABS-KEY (depressive) AND NOT TITLE-ABS-KEY (depression) AND NOT TITLE-ABS-KEY (naltrexone)) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-	Humanos. Inglés. Español. Texto completo gratuito disponible. Ultimos 5 años. Población adulta.	106

TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-
TO (LANGUAGE , "Spanish"))

Artículos totales	106
Artículos repetidos en PubMed	0
Artículos restantes	106
Total de artículos incluidos: PubMed, BVS, Scopus.	237
Total de artículos duplicados excluidos.	76
Total de artículos con texto completo inaccesible.	38
Total de artículos que no se acoplaban a los artículos de inclusión o cumplían criterios de exclusión.	94
Total de artículos que no se acoplaban a los objetivos y fueron excluidos.	16
Total de artículos seleccionados para esta revisión.	13

2.3 Criterios de inclusión

- Artículos originales y revisión.
- Artículos en inglés y español.
- Publicados en los últimos 5 años.
- Población de estudio mayor a 18 años.
- Estudios en seres humanos.

2.4 Criterios de exclusión

- Documentos repetidos en otras bases de datos.
- Texto completo online, o gratuito, no disponibles.
- No se ajusta a los objetivos.
- Estudios genéticos
- Comorbilidad orgánica aguda o crónica.
- Comorbilidad psiquiátrica.
- Mujeres embarazadas.

Capítulo tres

Resultados

La exhaustiva búsqueda bibliográfica proporcionó una gama heterogénea de artículos. Estos resultados se clasificaron en revisiones narrativas ; revisiones sistemática ; ensayos y estudios clínicos. Se utilizó la escala CEBM para los niveles de evidencia y grados de recomendación, y, la escala de Sacket para los artículos de revisión.

Figura 1

Diagrama de flujo para el reclutamiento de artículos científicos

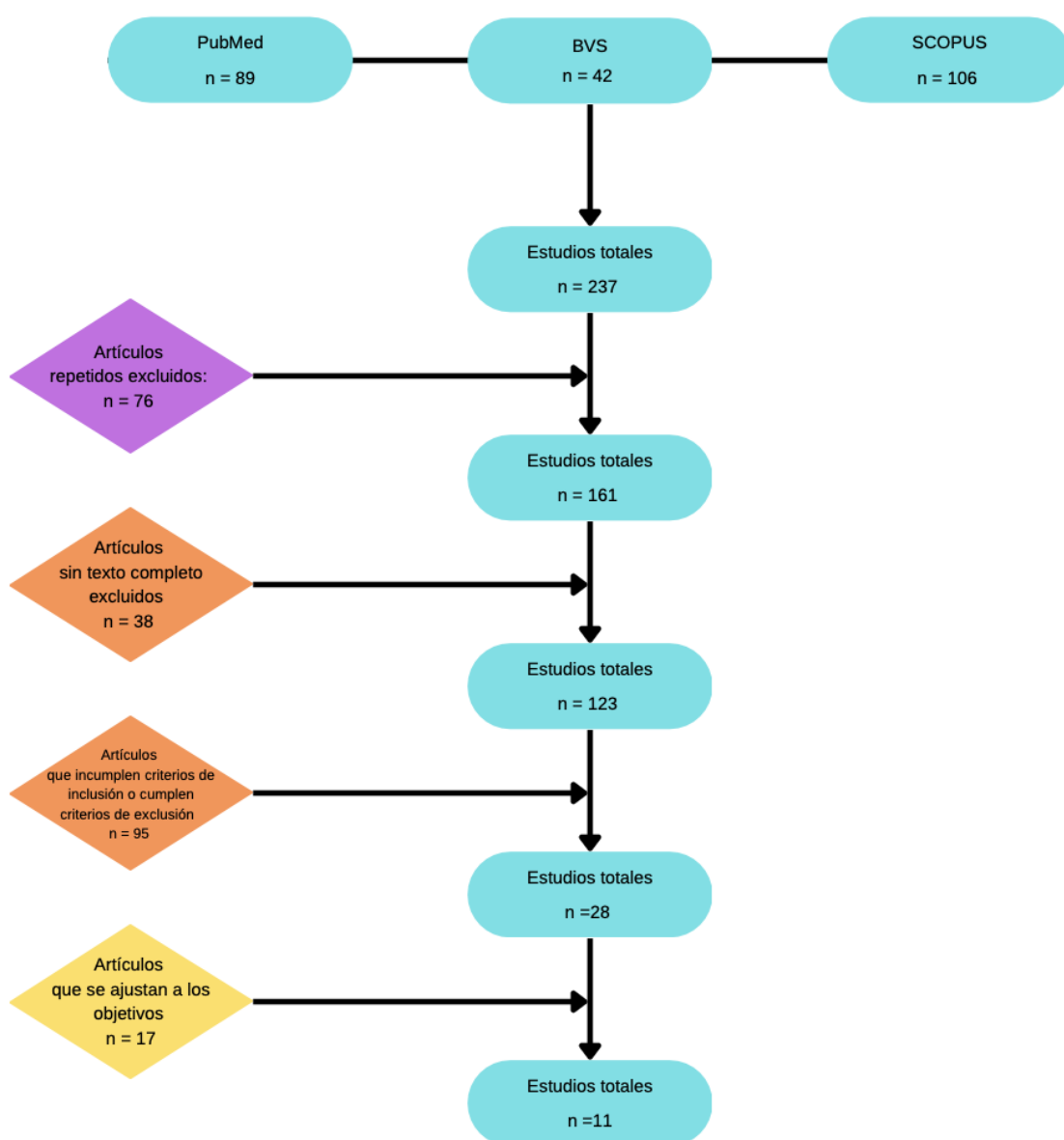


Tabla 2*Resultados*

Título del documento	Autor (es)	Nivel de evidencia/ Grado de recomendación	Revista o portal de publicación	Tipo de artículo	Intervención/ método	Resultados
Current pharmacologic treatments for smoking cessation and new agents undergoing clinical trials.	(Nagano et al., 2019)	B: 2a	Therapeutic Advances in Respiratory Disease	Revisión		En un estudio de Hurt(1997) , citado en esta revisión, se demostró que la prevalencia de abstinencia de un grupo que tomaba bupropión en dosis de 300 mg/día , por 7 semanas, fue significativamente mayor que el grupo placebo (23% vs 12% ; p < 0.01). En el estudio de Jorenby (1999) , citado también en esta revisión, reveló que la prevalencia de abstinencia a los 12 meses fue de 30.3% para el grupo de bupropión y de 16,4% para el grupo con parche de nicotina (p < 0.001), y, 35.5% para el grupo con bupropión y parche de nicotina (p < 0.001) comparado con el 15.6% en el

grupo placebo. En un metaanálisis no se encontró diferencias significativas, entre el bupropión y el parche de nicotina, respecto a la prevalencia de abstinencia. Por lo tanto, parece ser adecuado en pacientes interesados en dejar de fumar, que no les gusta, o que han fallado en el intento. Además, el bupropión está asociado con periodos más cortos entre intentos de abandono, y, es probable que aumente la prevalencia de abstinencia a corto plazo. Los efectos adversos como insomnio 42.4% y xerostomía 10.7% fueron significativamente más frecuentes en un grupo bupropión respecto al grupo placebo (19.5% y 4.4% respectivamente; $p < 0.05$) en un estudio de Jorenby (1999), citado en esta revisión. En un estudio de Gonzales (2006), es evidente que la vareniclina demostró cifras superiores de abstinencia continua a las 4 semanas frente al bupropión (44,0 % frente a 29,5 %; OR, 1,93; IC del 95 %, 1,40–2,68; $p < 0,001$).

The current state of (Choi et
tobacco cessation al., 2021)
treatment

Cleveland Revisión
Clinic Journal
of Medicine

El bupropión de liberación prolongada es un agente no nicotínico que se ha aprobado para el tratamiento de depresión. Así, algunos estudios poblacionales demuestran que los fumadores son más propensos para la manifestación de trastornos afectivos respecto a los no fumadores, por ello

Burpropion es un fármaco antidepressivo que consta dentro de las opciones de primera línea para cesar el tabaquismo. Se cree que atenúa los síntomas de abstinencia mimetizando la acción de la nicotina en los receptores de norepinefrina y dopamina.

Este medicamento debe usarse en dosis de 150 mg/ día, 1-2 semanas antes de la fecha programada para abandonar el consumo. Luego del tercer día de tratamiento es recomendable aumentar la dosis a 150 mg/día durante 7-12 semanas. A partir de ese periodo, el medicamento puede mantenerse hasta por 12 meses siempre y cuando la abstinencia se alcance. La dosis de mantenimiento será 300 mg por día. El medicamento puede

prescribirse tanto si hay depresión o no. Es efectivo en monoterapia y su eficacia es comparable con el parche de nicotina.

Los efectos adversos que suelen presentarse son: insomnio, cefalea, mareo, diaforesis, pérdida de peso, xerostomía, náuseas, vómitos. El insomnio puede evitarse si la medicación se da 8h antes de la hora de dormir del paciente.

El medicamento está contraindicado en pacientes con convulsiones, malformaciones arteriovenosas cerebrales, traumatismo craneoencefálico grave, evento cerebrovascular grave, tumores e infecciones del SNC, anorexia, bulimia, cese abrupto del consumo de etanol, consumo actual de benzodiazepinas, barbitúricos, antiepilépticos, consumo de IMAO en las 2 semanas previas; o como uso concomitante de linezolid o azul de metileno endovenoso.

La combinación de bupropión con medicamentos que disminuyen el umbral de convulsiones aumenta la

Pharmacotherapeutic approaches in tobacco cessation and its challenges: A review	(Panda et al., 2020)	D: 5	Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology	Revisión	<p>neurotoxicidad, incrementando el riesgo de un evento convulsivo.</p> <p>La tasa de abandono del tabaquismo aumenta con la terapia de sustitución de nicotina respecto al placebo. Para incrementar la tasa de abandono del tabaquismo se consideran los agentes no nicotínicos que actúan en la neurotransmisión noradrenergica. El clorohidrato de bupropión es un fármaco antidepresivo de aminocetona que actúa como inhibidor débil de la recaptación de norepinefrina y dopamina. También se indica como ayuda en el abandono del tabaquismo y en la obesidad. Respecto al tabaquismo, este se indica en personas que no desean la terapia de sustitución de nicotina, recaída después de la terapia de sustitución de nicotina, o fallo de la terapia de sustitución de nicotina. La dosis inicial de bupropión para fumadores es una semana antes de la fecha de cese, a 150 mg una vez al día durante 3 días, seguida de 150 mg dos veces al día durante 2 a 3 meses; la dosis debe tener un intervalo mínimo de separación de 8h. Y, la</p>
--	----------------------	------	--	----------	---

segunda dosis normalmente se recomienda al final de la tarde o por la noche para evitar el insomnio

A todos los pacientes se les permite continuar fumando solo durante la primera semana seguido de dejar de fumar al final de la segunda semana. El bupropión se puede usar como monoterapia o en combinación con otra TSN; puede disminuir el sueño y causar sequedad de boca y convulsiones en el 0,1 % de los pacientes, ya que reduce el umbral de convulsiones. Por lo tanto, siempre debe preguntarse sobre el historial de convulsiones y descartar otras causas de convulsiones, como accidente cerebrovascular, intervención quirúrgica o antecedentes significativos de pérdida del conocimiento debido a una lesión en la cabeza o fármacos que reducen el umbral convulsivo como alcohol, neurolépticos, IMAO.

Pharmacological (Giulietti et B: 2a High Blood Revision
 Approach to Smoking al., 2020) Press
 Cessation: An Updated Cardiovasc
 Prev

El mecanismo de acción del bupropión no se conoce bien. Probablemente inhibe débilmente la recaptación de dopamina y norepinefrina, prolongando así acción

Review for Daily
Clinical Practice

dentro de la sinapsis y sus efectos. En el tabaquismo, contra el ansia y la abstinencia al inhibir la recaptación de dopamina relacionada con el sistema de recompensa, y, a través del antagonismo del receptor acetilcolinérgico nicotínico. Además alivia la depresión, sintoma concomitante de la, abstencia, reduciendo así la gravedad general del síndrome de abstinencia. Los fumadores altamente dependientes de la nicotina que reciben bupropión tienen menos probabilidades de síntomas depresivos asociados con la abstinencia. Su eficacia para dejar de fumar se ha demostrado también en pacientes que no sufren depresión. El bupropión casi duplicó las tasas de abandono en comparación al placebo, y fue igualmente eficaz en hombres y mujeres. También se recomienda para evitar el aumento de peso al dejar de fumar, de hecho, en el estudio de Hays et al, citado en este estudio, se informó mejor control del peso y tasas más altas de abandono del hábito de fumar que el placebo un año después de la interrupción

del bupropión. Además, podría ser útil para prevenir recaídas tanto en fumadores como en pacientes alcohólicos. Los pacientes que dejaron de fumar usando bupropión durante 7 semanas retrasaron la recaída si continuaron tomándolo durante un total de 52 semanas. En pacientes con EPOC, el bupropión podría afectar las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia, lo que podría tener efectos potencialmente dañinos en la progresión de la enfermedad. Sin embargo no se ha comprobado del todo. Y, debe administrarse con precaución en enfermedades renales y hepáticas. El insomnio se puede evitar tomando el medicamento, al menos, 4 horas antes de dormir o reduciendo la dosis a 150 mg/día. La convulsión se ve facilitada por algunos factores de riesgo como: trauma craneoencefálico grave, epilepsia, trastornos alimentarios, malformaciones arteriovenosas, neoplasias o infecciones cerebrales, ictus grave y enfermedad cerebrovascular, uso de otros medicamentos que reducen el umbral.

Raramente se observa angioedema, y, el SIADH se asocia al uso de antipsicóticos. La combinación de TSN y vareniclina tienen una eficacia comparable y que ambos tenían una eficacia mayor que la TSN sola o el bupropión. En conclusión, todos los tratamientos incluyendo TSN, vareniclina y bupropión son efectivos dejar de fumar.

Bupropión: alternativa farmacológica cesación tabáquica	una (Descalzi M, 2017) en	A: 1b	Revista chilena de enfermedades respiratorias	Revisión bibliográfica	El bupropión antidepresivo más utilizado para dejar de fumar. Este fármaco tiene acciones dopaminérgicos y adrenérgico, y, parece ser antagonista del receptor colinérgico de nicotina. En Cochrane, se ha publicado evidencia que apoya al bupropión para abandono del tabaquismo a largo plazo. En esta revisión se analizaron 44 ensayos con 13.728 que usaron bupropión como única terapia durante 3 meses resultando en RR de 1,62 (95% CI 1,49- 1,76) de éxito en abandono del tabaquismo a 6 meses. Bupropión y nortriptilina parecen ser igualmente eficaces y de eficacia similar a la TRN (bupropión versus nortriptilina 3 ensayos,
---	---------------------------	-------	---	------------------------	--

n = 417, RR 1,30, IC del 95%: 0,93 a 1,82, bupropión frente a NRT 8 n = 4.096, RR 0,96, IC del 95%: 0,85 a 1,09, sin comparación directa entre nortriptilina y NRT). La combinación de resultados de cuatro ensayos que comparan bupropión y vareniclina demostrando un cese tabaquico significativamente más bajo con bupropión que con vareniclina (n = 1810, RR 0,68, IC del 95%: 0,56 a 0,83). Los efectos adversos fueron insomnio en el 30%-40%; y 5% de boca seca, cefaleas, y temblor. Se ha reportado 0.1% de angioedema, y un riesgo de 1/1.000 de presentar convulsiones. En cuanto a efectos adversos severos, un meta análisis de (33 ensayos, n = 9.631, RR 1,30, IC del 95%: 1,00 a 1,69) no detecta un aumento significativo de estos en relación a placebo. En 3 estudios se comparó la dosis de 150 mg contra 300 mg sin evidencia de significado en cuanto a la abstinencia RR de 1,08 (IC 95% 0,83-1,26). En un randomizado doble ciego llevado a cabo en 140 centros y 16 países se randomizó a vareniclina (1 mg por dos

veces al día), bupropión (150 mg por dos veces al día), parches de nicotina (21 mg con reducción posterior) y placebo. Así, en el grupo no psiquiátrico se reportó 1.3% de efectos adversos con vareniclina, 2.2% con bupropión, 2.4% con placebo, y 2.5% con parche de nicotina. La diferencia de efectos adversos de bupropión vs placebo son de - 0,08 (-1,37-1,21). La abstinencia fue mejor con vareniclina que con bupropión con un OR de OR de 1,75 (1,52-2,01); y bupropión vs placebo con OR de 2,07 (1,75-2,45).

Terapia combinada (Seijas B, A: 1b para el control de la dependencia a nicotina

Revista chilena de enfermedades respiratorias.

En un ensayo de tratamiento adaptativo aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, en que se identificaron 222 fumadores en los cuales, tras una semana de tratamiento en monoterapia con parche, no se demostró una reducción de consumo de más del 50%. Se asignó aleatoriamente vareniclina más bupropión, o, vareniclina más placebo, ambas por 12 semanas. El resultado fue una mayor cifra de abstinencia para el grupo de terapia combinada versus vareniclina más placebo (39,8% frente a 25,9%; OR = 1,89,

IC 95% = 1,07, 3,35). Además, las cifras de abstinencia en la terapia combinada fue menor en mujeres (odds ratio = 0,94, IC 95% = 0,43,2,05) respecto a los varones (odds ratio = 4,26, IC 95% = 1,73, 10,49). Se ha notado que todos los tratamientos combinados duplican la probabilidad de cese de tabaquismo respecto al placebo. La terapia de reemplazo de nicotina, bupropión, y vareniclina , pueden usarse en combinación doble, e incluso triple. No obstante, ya que se ha documentado el incremento de efectos adversos en las terapias combinadas, esta modalidad terapéutica se reserva para los pacientes refractarios a la monoterapia, pacientes que ya fracasaron en una terapia bien planificada, y, pacientes con fuerte adicción a la nicotina.

Effectiveness of Pharmaceutical Smoking Cessation	(Leas et al., 2018a)	B: 2c	<i>Journal of the National Cancer Institute</i>	Estudio transversal retrospectivo	Se utilizó la US Current population, realizada por la US Census Bureau, incluye una muestra	El porcentaje de fumadores que utilizan un la ayuda farmacéutica no varió estadísticamente entre los dos encuestas longitudinales (2002-2003: 34,8% frente a 2010-2011: 33,2 %, P = 0.45), ni difirió por
---	----------------------	-------	---	-----------------------------------	---	---

Aids in a Nationally
Representative Cohort
of American
Smokers

nacional representativa de civiles adultos no institucionalizados, y, mensualmente provee una serie de características de la población. A ella se agregó Tobacco Use Supplements, coordinado por el National Cancer Institute, desde 1992. Se recogieron Datos de 2002 – 2003 y 2010 – 2011 para la TUS – CPS. Las tasas de respuesta de CPS fueron del 92,9% para febrero de 2003 y Mayo de 2010, la respuesta al suplemento TUS-CPS fue 83,7% para febrero de nacional representativa de civiles adultos no institucionalizados, y, mensualmente provee una serie de características de la población. A ella se agregó Tobacco Use Supplements, coordinado por el National Cancer Institute, desde 1992. Se recogieron Datos de 2002 – 2003 y 2010 – 2011 para la TUS – CPS. Las tasas de respuesta de CPS fueron del 92,9% para febrero de 2003 y Mayo de 2010, la respuesta al suplemento TUS-CPS fue 83,7% para febrero de la presencia de un hogar libre de humo (smokefree casa: 33,0% vs casa no libre de humo: 34,7%, $p = 0,45$). En los modelos que estiman el vínculo entre uso de fármacos y abandono del hábito tabáquico en conjuntos de datos, no hubo evidencia que apoye que el uso de cualquier producto farmacéutico, adyuvante en el cese del tabaquismo, estuviese asociado con una mayor probabilidad de 30 días, o más, de abstinencia tabaco al año de seguimiento (aRD = 0,01, 95% IC = -0,03 a 0,05). Se constató asociación nula entre el uso de farmacoterapia para cese del tabaquismo y la probabilidad de 30 días, o más, de abstinencia fumar al año de seguimiento: vareniclina varenicline (aRD = 0.01, 95% IC = -0.07 to 0.11), bupropión (aRD = 0.02, 95% IC = -0.04 to 0.09), and nicotine replacement (aRD = 0.01, 95% IC = -0.03 to 0.06 Estas asociaciones nulas eran independientes de la elección del grupo de trabajo de especificaciones del modelo , ya que la asociación nula fue observada en modelos no ajustados en el conjunto de

2002 y 82,2% para mayo de 2010, y la respuesta de seguimiento fue 66,8% para la cohorte de 2002-2003 y 67,9% para la cohorte 2010-2011. Luego se limitó a personas que autoinformaron sus conductas de fumar en el inicio y seguimiento (2002 – 2003: n=15 846; 2010–2011: n = 18 499), que eran fumadores en el encuesta de referencia (2002–2003: n = 2801; 2010–2011: n = 2787), y que intentó dejar de fumar durante al menos un día entre el

datos completo, modelos multivariados en el conjunto de datos completo, modelos no ajustados en el conjunto de datos emparejados, y modelos multivariados en el conjunto de datos emparejados. Además, un análisis de sensibilidad, ajustado para preguntas de referencia adicionales (dependencia de la nicotina e interés/autoeficacia para dejar de fumar), que solo estaban disponibles para la cohorte 2010-2011, no modificó estos resultados.

encuestas de referencia y de seguimiento (2002 - 2003: n = 094; 2010–2011: n = 1071), resultando en una muestra combinada de 2161 individuos; después excluyendo las observaciones con datos de covariables faltantes, la muestra se redujo a 2129.

An RCT with the Combination of Varenicline and Bupropion for Smoking Cessation: Clinical Implications for Front Line Use	(Cinciripini et al., 2018a)	A: 1a	<i>Addiction</i>	Ensayo clínico aleatorizado controlado, doble ciego, grupos paralelos	Se recolectaron fumadores en una clínica ambulatoria en Texas. para participar en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos	Anexo 1
--	-----------------------------	-------	------------------	---	--	---------

para dejar de fumar en el que 385 participantes fueron aleatorizados para recibir vareniclina, vareniclina + bupropión o placebo. expuestos a 12 semanas de tratamiento, y seguidos durante 12 meses. La aleatorización de N = 385 participantes en una proporción de 3:1 (Activo: Placebo) dio como resultado: Placebo (n = 56; Placebo), Vareniclina (n = 166; Var) y Vareniclina + Bupropión (n = 163; Combinación). Esta proporción se utilizó para minimizar el

número de participantes a los que no se les ofreció un tratamiento farmacológico activo y, al mismo tiempo, conservar la capacidad de caracterizar los eventos adversos en el grupo de combinación en comparación con el grupo de placebo.

<p>Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>(Rosen et al., 2018)</p>	<p>B: 2a</p>	<p>Addiction</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>Se seleccionaron estudios de tres revisiones sistemáticas publicadas por Cochrane Collaboration. Estudios controlados aleatorizados de</p> <p>Los resultados de abstinencia sostenida se muestran en el anexo 2. Las tasas medias de abandono fueron mayores en los grupos de intervención respecto a grupos control. Las tasas de abandono en todos los estudios decrecieron en el tiempo. De los participantes del grupo de intervención el 36,5% se mantuvo abstinencia a los 3 meses (bupropión: 37,1%; TSN: 34,8%; vareniclina: 39,3%);</p>
--	-----------------------------	--------------	------------------	---------------------	---

medicamentos para dejar de fumar de primera línea, con 6 y 12 meses de seguimiento, fueron elegidos para su inclusión. Se utilizó un metanálisis para sintetizar información sobre la abstinencia sostenida a los 6 versus 12 meses, y 3 versus 6 meses, utilizando la diferencia de riesgo (DR) ("beneficio neto"), entre las tasas de abandono del grupo intervención y el control, el riesgo relativo (RR) y la razón de posibilidades (OR).

26,6% a los 6 meses (bupropión: 25,9%; TSN: 26,6%; vareniclina: 25,4%) y 19,9% al 12 meses (bupropión: 19,9%; TSN: 19,8%; vareniclina: 18,7%) En los grupos control, las tasas de abstinencia sostenida fueron 18,8% a los 3 meses, 14,3% a los 6 meses y 11,4% a los 12 meses. Para todos los medicamentos, los rangos de abandono del grupo control fueron poco más de la mitad del grupo de intervención en todo el tiempo, y las tasas de abandono a los 12 meses fueron poco más de la mitad de las tasas de abandono de los 3 meses. Las tasas de abandono por medicamento se pueden ver en el anexo 3.

<p>Study Characteristics Influence the Efficacy of Substance Abuse Treatments: A Meta- analysis of Medications for Smoking Cessation</p>	<p>(Klempere B: 2a r et al., 2020a)</p>	<p><i>Nicotine and Metaanálisis Tobacco Research</i></p>	<p>Se obtuvo y analizó datos de 44 ensayos de chicles de nicotina, 37 ensayos de parches de nicotina, 27 ensayos de vareniclina y 43 ensayos de bupropión de revisiones de Cochrane. Se extrajeron y analizaron datos para 15 características del estudio, razones de probabilidad (OR) y porcentaje de abstinencia en el control y la medicación condiciones. Se utilizó modelos lineales generales para determinar</p>	<p>Se excluyó un estudio de bupropión debido a que no se contaba con el tiempo del tratamiento. Después de controlar las características del medicamento, las características del estudio explicaron el 34% de la varianza entre ensayos de bupropión (Anexo 4). Este efecto parece deberse a la influencia de las características del estudio en el porcentaje de abstinencia en el control, pero no en las condiciones de medicación. Específicamente, las características del estudio representaron el 15 % de la varianza entre las condiciones de control de los ensayos con bupropión (Anexo 5). La fecha de publicación fue la única característica significativa del estudio en el modelo. Los ensayos de bupropión publicados anteriormente tenían mayores razones de probabilidad que los ensayos más recientes (Anexo 6). Este efecto pareció deberse a una menor abstinencia entre las condiciones de control de los ensayos de bupropión publicados anteriormente ($t = -2,72, p < 0,01$), pero no a las condiciones de medicación.</p>
--	---	--	--	---

qué características del estudio explicaban la variabilidad entre los resultados después de controlar las características del medicamento. Estudios previos sugieren que mayores resultados del grupo de control están asociados con tamaños de efecto más pequeños, por lo tanto, también se examinó esta posibilidad. En el análisis actual, un mayor porcentaje de abstinencia en condiciones de control predijo razones de probabilidad más pequeñas cuando se combinaron los ensayos de los diferentes medicamentos ($t = -6,07$, $p < 0,001$), entre los ensayos con parches de TRN ($t = -3,37$, $p < 0,01$), ensayos de vareniclina ($t = -8,15$, $p < 0,001$) y ensayos de bupropión ($t = -4,47$, $p < 0,001$), pero no ensayos de chicles NRT. Específicamente, un aumento del 10 % en la abstinencia entre las condiciones de control se asoció con una disminución absoluta de 0,69 unidades (es decir, una disminución relativa del 31 %) en el cociente de probabilidades cuando se combinaron los ensayos de medicamentos, una disminución de 0,63 unidades (es decir, 37 %) en las probabilidades entre los ensayos con parches de NRT, una disminución de 0,53 unidades (es decir, 47 %) en el

cociente de posibilidades entre los ensayos de vareniclina y una disminución de 0,59 unidades (es decir, 41 %) en el cociente de posibilidades entre los ensayos de bupropión.

Extended treatment for cigarette smoking cessation: A randomized control trial	(Laude et al., 2017)	A: 1a	Adicction	Ensayo clínico aleatorizado controlado	<p>Un total de 223 fumadores de cigarrillos de 18 a 65 años de edad que fumaban ≥ 10 cigarrillos por día o 3,5 paquetes por semana se aleatorizaron entre el 1 de junio de 2010 y el 22 de enero de 2013. La muestra final disponible para los análisis fue de 219 porque 2 participantes fallecieron por causas no relacionadas con el</p> <p>No existió diferencia significativa entre los grupos en PP de la abstinencia a las 10 semanas [OR 0,98; IC del 95 % (0,56; 1,72)]. En el anexo 7 se muestra el PP de la abstinencia a las 26 semanas para: vareniclina, bupropión de liberación prolongada más terapia de reemplazo de nicotina, ningún medicamento, o interrupción del medicamento y luego reincorporación de bupropión y NRT.</p>
--	----------------------	-------	-----------	--	--

tratamiento y 2 se retiraron por taquicardia, conducta amenazante. Con más de 100 participantes por condición, el ensayo tuvo un poder del 80 % con un two-tailed Alpha de 0,05 para detectar una diferencia en las tasas de abstinencia de al menos un 15 % en un rango de probabilidades de éxito (10 %, 25 % de abstinencia de 104 semanas). Los participantes fueron aleatorizados luego de dejar de fumar exitosamente por

24 horas. Se reveló el tratamiento solo después de la semana 24 de visita. Los hombres y mujeres fueron randomizados por separado.

Discusión

Choi (2021) hace referencia a las características farmacológicas del bupropión. Así, relata que se trata de un fármaco antidepresivo, recaptador débil de norepinefrina y dopamina, cuyo papel en el tratamiento del tabaquismo no está bien definido. Sin embargo, se cree que disminuye los síntomas de abstinencia al mimetizar las propiedades farmacológicas de la nicotina en el circuito de recompensa cerebral, y, al antagonizar al receptor nicotínico de acetilcolina. En esta revisión se expone que el tratamiento debe iniciar a dosis de 150 mg/día una o dos semanas antes de la fecha pactada para el cese del consumo de tabaco. Luego de tres días de dicha fecha la dosis debe aumentar a 150 mg dos veces por día durante 7 a 12 semanas. No obstante, el tratamiento puede prolongarse hasta 12 meses. Por otro lado, los efectos adversos documentados en este artículo son: insomnio, cefalea, tinnitus, diaforesis, pérdida de peso, xerostomía, náuseas, vómito, y faringitis. El insomnio puede evitarse ingiriendo la última dosis de la medicación 8 horas antes de dormir. Se detalla, además, contraindicaciones como: trastornos convulsivos, riesgo de malformaciones arteriovenosas cerebrales, trauma craneoencefálico grave, evento cerebrovascular grave, neoplasias e infecciones cerebrales, anorexia, bulimia, cese abrupto de consumo de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, antiepilépticos, IMAO's hace dos semanas, linezolid, y azul de metileno intravenoso.

Panda (2020) coincide en la dosificación que cita Choi (2021), sin embargo, agrega que el intervalo de tiempo entre dosis debe ser de 8h. Además, expone que la farmacoterapia para abandonar el cigarrillo, como el bupropión, está indicada en aquellas personas en las que el reemplazo de la nicotina fracasó, o en quienes no desean productos a base de nicotina. Giulietti (2020) afirma que las propiedades del bupropión en el tratamiento del tabaquismo se deben a cualidades distintas a las antidepresivas. Además, este fármaco duplica los rangos de cese del hábito tabáquico en comparación al placebo, y, es igual de efectivo en ambos sexos. Por otro lado, este autor cita que en el estudio de Hays (2001) el bupropión demostró mejor control de peso y cifras de abandono de tabaquismo respecto al placebo un año después de discontinuar el tratamiento. También, evita la recaída en tabaquismo y el

alcoholismo. Otro resultado que relata esta revisión es que la recidiva fue menor en los pacientes en los que la terapia de 7 semanas se prolongó hasta 52 semanas. Las pautas terapéuticas son iguales a las de Choi (2021) y Panda (2020), sin embargo, se contempla la posibilidad de que el paciente continúe fumando hasta la tercera o cuarta semana de tratamiento, o hasta que alcance la abstinencia, si no es capaz de dejar de fumar hasta la fecha pautada por él. Así mismo, debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedades renales y hepáticas; en estos casos la dosis recomendada son 150 mg/día.

Nagano (2019) en su revisión, describe varios tratamientos para el cese del hábito tabáquico. Respecto al bupropión cita 2 estudios importantes realizados por Hurt (1997) y Jorenby (1999). Hurt (2017) comparó la prevalencia de la abstinencia luego de 7 semanas de uso de 300 mg/día de bupropión vs un placebo; dicho estudio resultó en una cifra de prevalencia de abstinencia estadísticamente significativa a favor de la terapia con bupropión respecto al placebo (23% versus 12%, $p < 0.01$). Jorenby (1999) estimó la prevalencia de la abstinencia a los 12 meses. Así, demostró que la cifra de abstinencia fue de 16.4% para el grupo que usó parche de nicotina, 30.3% para el grupo que usó bupropión ($p < 0.001$), y 35.5% para el grupo que usó terapia combinada con bupropión y parche de nicotina ($p < 0.001$). Además, González (2006) compara la prevalencia de abstinencia continua a los 4 meses de administración de vareniclina, bupropión, y un placebo. El resultado de la comparación entre el bupropión y la vareniclina favoreció a esta última con una cifra de 44.0% versus 29.5% (OR, 1.93; 95% CI, 1.40–2.68; $p < 0.001$).

Se considera el uso de antidepresivos en el tabaquismo debido a que: el cese del hábito tabáquico puede evocar síntomas depresivos, o desencadenar un episodio depresivo grave; la nicotina puede simular un efecto antidepresivo que refuerza la adicción; ciertos antidepresivos ejercen su acción en las mismas vías neuronales y/o receptores que participan en la adicción; y, ciertos pacientes han tenido fracasos con otros tipos de terapia o, simplemente, rechazan otro tipo de terapia. Así, la monoterapia con bupropión durante 3 meses obtuvo un RR de 1,62 (95% CI 1,49- 1,76) de abandono del tabaquismo a los 6 meses de terapia. De acuerdo a algunos estudios, la nortriptilina, bupropión, y la terapia de

reemplazo de nicotina parecen ser de igual eficacia. El bupropión demostró un resultado significativamente menor a la vareniclina en el abandono del hábito tabáquico. Además, se demuestran efectos adversos como insomnio en 30-40%; < 5% de xerostomía, cefalea, y temblor. No obstante, en cuanto a efectos adversos severos un meta-análisis no reportó diferencias significativas entre el bupropión y el placebo, y, se ha reportado riesgo de 1/1000 de presentar convulsiones. En algunos estudios, la tasa de suspensión se contempla entre el 7% y 31%. No existe diferencia significativa en la abstinencia si se compara la dosis de 150 mg/día y 300 mg/día. Por otro lado, en una cohorte sin comorbilidades psiquiátricas se expusieron cifras de efectos adversos neuropsiquiátricos de 1.3% para la vareniclina, 2.2% con bupropión, 2.4% para el placebo, y 2.5% con el parche de nicotina; se comparó el riesgo de efectos adversos entre bupropión y placebo el cual fue de -0.08 (-1.37 – 1.21). Finalmente, la tasa de abstinencia a las 9-12 semanas fue superior para la vareniclina respecto al bupropión; no obstante, el bupropión fue superior al placebo (Descalzi M., 2017).

Leas (2018) utilizó modelos de conjuntos de datos que valoraban el nexo entre la terapia farmacológica y el abandono del hábito tabáquico. En dichos conjuntos no se demostró evidencia que sustentara que el uso de cualquier fármaco para el abandono del tabaquismo esté relacionado con una mayor probabilidad de abstinencia a 30 días luego de un año de seguimiento (aRD = 0,01, 95% IC = -0,03 a 0,05). Existe asociación nula entre el uso de terapia farmacológica para abandono del hábito tabáquico y la probabilidad mayor, o igual, a 30 días de abstinencia de consumo al año de seguimiento; las cifras fueron: vareniclina (aRD = 0.01, 95% IC = -0.07 to 0.11), bupropión (aRD = 0.02, 95% IC = -0.04 to 0.09), and nicotine replacement (aRD = 0.01, 95% IC = -0.03 to 0.06). La asociación nula se observó en modelos desajustados al conjunto de datos completo, modelos multivariados al conjunto de datos total, modelos no ajustados al emparejamiento de conjuntos de datos, y modelos multivariados al emparejamiento del conjunto de datos; por lo cual, la asociación nula es independiente de la elección del grupo de trabajo de especificaciones del modelo. Luego, en un análisis adaptado para preguntas de referencia

adicionales como dependencia de la nicotina e interés/autoeficacia para dejar de fumar, que solo estaban disponibles para la cohorte 2010-2011, no mostró datos distintos.

El arraigo a la adicción es tan fuerte que el 58% de personas siguen fumando luego del diagnóstico de cáncer, y, el 50% de fumadores que sufren infarto recaen luego de 6 meses de abstinencia. La terapia farmacológica oral, bupropión y vareniclina, el uso de terapia de sustitución de nicotina atenúa el antojo de consumo y sus consecuencias. Así, un ensayo randomizado con 127 participantes (fumadores mayores a 18 años de edad) expuso que la terapia de sustitución de nicotina sumada al bupropión logró una abstinencia del 35%. Y, pese a que dicho tipo de terapia tuvo mayor incidencia de efectos adversos, la tasa de abandono similar (65%). La terapia de sustitución, en combinación con vareniclina y bupropión, ha demostrado seguridad y efectividad, no obstante, no existe evidencia tan numerosa como la disponible para dichos tratamientos en monoterapia. Un ensayo doble ciego, randomizado, con grupos en paralelo, reportó que el tratamiento combinado de vareniclina y bupropión, o vareniclina más placebo, consiguió una abstinencia continua de consumo 8 a 11 semanas superior a la fecha propuesta de abstinencia. Esto último se demostró en una población de 222 consumidores de tabaco en los cuales, tras una semana de terapia sustitutiva con parche, no lograron una cifra de más de 50% de abstinencia. Además, los resultados de la comparación entre vareniclina más bupropión vs vareniclina más placebo fueron de 39.8% y 25.9%, respectivamente, siendo superior la abstinencia en la terapéutica vareniclina más bupropión. Las tasas de abstinencia en este tratamiento fueron de mayor significancia en el sexo masculino respecto al femenino. (Seijas B., 2017)

De acuerdo a Cinciripini (2018), no hubo diferencia significativa entre la vareniclina sola versus el combo vareniclina más bupropión, a los 12 meses de seguimiento. En el final del tratamiento las cifras para el grupo de tratamiento combinado fueron: 38.04% para la abstinencia prolongada, 36.2% para la abstinencia continua de "2 week grace", 47.2% para la abstinencia continua FDA, y 55.21% para el "7 day point abstinence". Las cifras del grupo de tratamiento combinado a los seis meses fueron: 26.38% para la abstinencia prolongada, 23.31% para la abstinencia continua "2 week grace", 28.22% para la abstinencia continua

FDA, 32.52% para el “7 day point prevalence”. A los 12 meses de seguimiento, las cifras para el grupo de terapia combinada fueron: 18.0% para abstinencia prolongada, 17.18% para la abstinencia continua “2 week grace”, 20.25% para la abstinencia continua FDA, y 29.45 % para la “7 day point prevalence”. Por otro lado, al final del tratamiento la cifras para el grupo de vareniclina en monoterapia fueron: 31.93% para abstinencia prolongada, 32.53% para la abstinencia continua de “2 week grace”, 48.80% para la abstinencia continua FDA. Y 57.23% para el “7 day point prevalence”. A los 6 meses, las cifras para el grupo de tratamiento de vareniclina en monoterapia fueron: 24.70% para la abstinencia prolongada, 24.10% para la abstinencia continua de “2 week grace”, 28.92% para la abstinencia continua FDA, y 38.55% para el “7day point prevalence”. Finalmete, a los 12 meses de la monoterapia con vareniclina las cifras fueron: 19.88% para la abstinencia prolongada, 18.07 para la abstinencia continua “2 week grace”, 22.29% para la abstinencia continua FDA, 32.53% para la “7 day point prevalence”. Solo en los fumadores que puntuaron 6, o más, en el test para dependencia de cigarrillo de Fagerstorm, el tratamiento de combinado fue superior a la vareniclina en monoterapia con un 35% versus 16%, respectivamente.

Sin embargo, Klemperer (2020) relata que los resultados de los estudios varían según las características del estudio. Así, analiza 43 estudios referentes al bupropión en donde luego de adecuar las características del medicamento, de acuerdo a las características de los estudios existió un 34% de varianza entre los ensayos de bupropión. Esto parece explicarse por la influencia de las características del estudio sobre los porcentajes de abstinencia. Una característica significativa fue la fecha de publicación, pues los ensayos más antiguos tenían mayor razón de probabilidad que los más actuales. Dicha influencia de tiempo parece responder a una menor abstinencia entre las condiciones de control de los ensayos de bupropión publicados anteriormente.

Conclusiones

A continuación se detallan algunos *highlights* de esta revisión:

La importancia del medicamento en estudio radica en la mimetización de la acción de nicotina en el circuito de recompensa cerebral, y, el debilitamiento que produce en los síntomas depresivos que pueden resultar de la abstinencia.

Las dosis y la duración de tratamiento con bupropión para abandono del hábito tabáquico son constantes en diferentes revisiones.

A pesar de que el bupropión se encuentra dentro de los medicamentos de primera elección para el cese del hábito tabáquico, existe evidencia que lo sitúa por debajo de la vareniclina y la terapia de reemplazo de nicotina.

El bupropión es menos eficaz en monoterapia que en combinación con vareniclina o terapia de reemplazo de nicotina. En modalidad combinada las cifras de cese del hábito tabáquico y el mantenimiento de la abstinencia son mayores.

Los efectos adversos más frecuentes son: insomnio, xerostomía, cefalea, náuseas, vómito, temblores.

Los efectos adversos con bupropion son mayores que en el uso de la vareniclina, pero menores que en la terapia de reemplazo de nicotina.

Existe información escasa de ensayos clínicos realizados en población adulta, sin comorbilidades psiquiátricas, sin comorbilidades orgánicas, y no embarazadas.

Algunas limitantes fueron: la escasez de literatura científica con texto completo disponible y libre de pago, que algunos de los estudios incluían en su población de estudio menores a 18 años, y que en los resultados de búsqueda se encontraron artículos en idiomas distintos a los descritos en las limitantes de búsqueda.

Recomendaciones

Realizar intervenciones en las cuales el medicamento principal sea el bupropión.

Ampliar las poblaciones de estudio en los ensayos clínicos.

Recurrir a métodos de mayor fiabilidad para la recolección de datos.

Mayor rigurosidad en el seguimiento de los pacientes.

Estandarizar los métodos de seguimiento para pacientes.

Considerar realizar este tipo de estudio a nivel local.

Ampliar los estudios realizados en personas sin comorbilidades o embarazadas.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2020). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5th ed.). Editorial Médica Panamericana .
- Ballén, M. A., Gualdrón, A. J., Lorena Álvarez, D., & Rincón, A. (2006). EL CIGARRILLO: IMPLICACIONES PARA LA SALUD CIGARETTE SMOKE HEALTH IMPLICATIONS. In *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* (Vol. 54, Issue 3).
- Choi, H. K., Lin, C., Ataucuri-Vargas, J., & Singrey, A. (2021). The current state of tobacco cessation treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 88(7), 393–404. <https://doi.org/10.3949/CCJM.88A.20099>
- Cinciripini, P. M., Minnix, J. A., Green, C. E., Robinson, J. D., Engelmann, J. M., Versace, F., Wetter, D. W., Shete, S., & Karam-Hage, M. (2018a). An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction*, 113(9), 1673–1682. <https://doi.org/10.1111/add.14250>
- Descalzi M, F. (2017). Bupropión: una alternativa farmacológica en cesación tabáquica TT - Bupropion: a pharmacological alternative in smoking cessation. *Rev. chil. enferm. respir*, 33(3), 209–211. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000300209>
- Giulietti, F., Filipponi, A., Rosettani, G., Giordano, P., Iacoacci, C., Spannella, F., & Sarzani, R. (2020). Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 27(5), 349–362. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00396-9>
- J. Pozuelos Estrada, E. Martinena Padial, I. Monago Lozano, I. Viejo Durán, & T. Pérez Torralba. (2000). Farmacología de la nicotina . *Medicina Integral*, 35(9), 1–12.
- Javier Domínguez Estrada, F., Simón Hernández, J. A., Odilón, M., & Granados, M. (2019). Salud mental y drogas Mental Health-Drugs. In *Publicación semestral No* (Vol. 12). <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/issue/archive>
- Klemperer, E. M., Hughes, J. R., & Naud, S. (2020a). Study characteristics influence the efficacy of substance abuse treatments: A meta-analysis of medications for smoking

- cessation. *Nicotine and Tobacco Research*, 22(3), 317–323.
<https://doi.org/10.1093/ntr/nty225>
- Laude, J. R., Bailey, S. R., Crew, E., Varady, A., Lembke, A., McFall, D., Jeon, A., Killen, D., Killen, J. D., & David, S. P. (2017). Extended treatment for cigarette smoking cessation: a randomized control trial. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(8), 1451–1459.
<https://doi.org/10.1111/add.13806>
- Leas, E. C., Pierce, J. P., Benmarhnia, T., White, M. M., Noble, M. L., Trinidad, D. R., & Strong, D. R. (2018a). Effectiveness of pharmaceutical smoking cessation AIDS in a nationally representative cohort of American smokers. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(6), 581–587. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx240>
- Nagano, T., Katsurada, M., Yasuda, Y., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2019). Current pharmacologic treatments for smoking cessation and new agents undergoing clinical trials. *Ther Adv Respir Dis*, 13, 1753466619875925–1753466619875925.
<https://doi.org/10.1177/1753466619875925>
- Panda, A., Satpathy, A., Mohanty, R., Nayak, R., Das, A. C., Panda, S., & Mohanty, G. (2020). Pharmacotherapeutic approaches in tobacco cessation and its challenges: A review. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(4), 8527–8531.
<https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i4.13034>
- Pérez Trullén, A. (1995). The contents of tobacco smoke. *Pharmacology of nicotine. Archivos de Bronconeumología*, 31(3), 101–108. [https://doi.org/10.1016/s0300-2896\(15\)30955-8](https://doi.org/10.1016/s0300-2896(15)30955-8)
- Rosen, L. J., Galili, T., Kott, J., Goodman, M., & Freedman, L. S. (2018). Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*, 113(5), 805–816. <https://doi.org/10.1111/add.14134>
- Seijas B, D. (2017). Terapia combinada para el control de la dependencia a nicotina TT - Combination therapy for nicotine dependence control. *Rev. chil. enferm. respir*, 33(3), 216–218. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000300216>

Soledad Serrano Peña, M., & Rojo Moreno-Arrones, B. (2004). HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO.

Tiwari, R. K., Sharma, V., Pandey, R. K., & Shukla, S. S. (2020). Nicotine addiction: Neurobiology and mechanism. *Journal of Pharmacopuncture*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.001>

Valentine, G., & Sofuoglu, M. (2017). Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Current Neuropharmacology*, 15. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666171103152136>

World Health Organization. (2017). World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals.

World Health Organization. (2018). World Health Statistics 2018 : monitoring health for the SDGs : sustainable development goals.

World Health Organization. (2019). World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.

World Health Organization. (2022). World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.

Apéndice

Figura 2

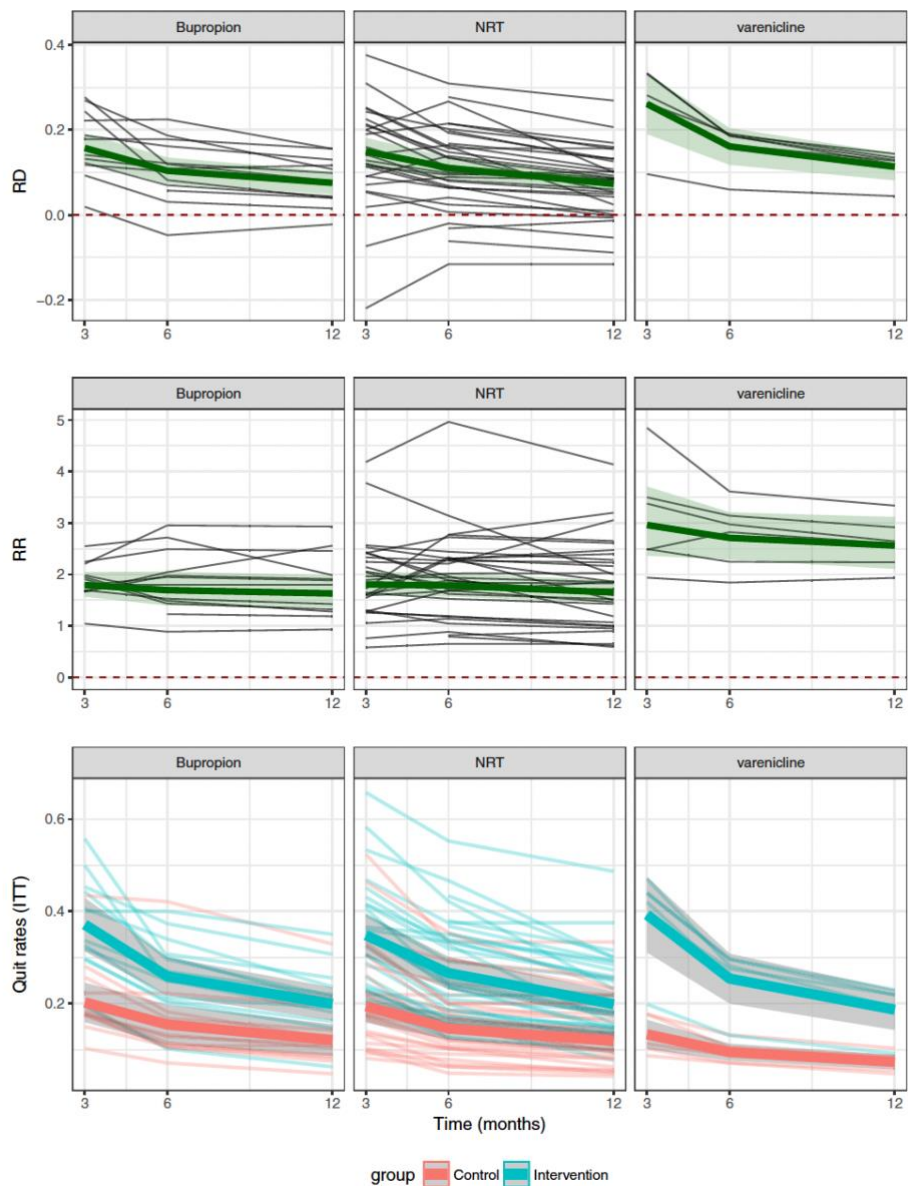
Medidas de resultado de la abstinencia a lo largo del tiempo

	Prolonged Abstinence % Abstinent (N)	Continuous Abstinence (2-week grace) % Abstinent (N)	Continuous Abstinence (FDA) % Abstinent (N)	7-Day Point Prevalence % Abstinent (N)
Twelve Month Follow-up				
Combination Group	18.40 (30)	17.18 (28)	20.25 (33)	29.45 (48)
Varenicline Group	19.88 (33)	18.07 (30)	22.29 (37)	32.53 (54)
Placebo Group	3.57 (2)	5.36 (3)	5.36 (3)	19.64 (11)
OR (95% CI): C vs. P	6.06 (1.45, 54.09)	3.65 (1.06, 19.53)	4.46 (1.31, 23.71)	1.76 (0.84, 3.68)
Bayes Factor C vs. P	6.92	1.15	3.87	0.20
OR (95% CI): V vs. P	6.66 (1.61, 59.27)	3.88 (1.13, 20.70)	5.04 (1.49, 26.65)	1.97 (0.95, 4.11)
Bayes Factor V vs. P	13.76	1.63	9.39	0.40
OR (95% CI): C vs. V ***	0.91 (0.50, 1.64)	0.94 (0.53, 1.66)	0.89 (0.50, 1.55)	0.89 (0.56, 1.42)
Bayes Factor C vs. V	0.06	0.06	0.06	0.07
Test for Group	Score = 8.38, p ≤ 0.016 **	Score = 5.44, p ≤ 0.066 **	Score = 8.10, p ≤ 0.017 **	$\chi^2_{(2)} = 3.29$, p ≤ 0.193 *
Six Month Follow-up				
Combination Group	26.38 (43)	23.31 (38)	28.22 (46)	32.52 (53)
Varenicline Group	24.70 (41)	24.10 (40)	28.92 (48)	38.55 (64)
Placebo Group	3.57 (2)	5.36 (3)	7.14 (4)	19.64 (11)
OR (95% CI): C vs. P	9.61 (2.35, 84.82)	5.34 (1.58, 28.22)	5.08 (1.72, 20.45)	1.97 (0.94, 4.12)
Bayes Factor C vs. P	350.02	14.68	35.11	0.39
OR (95% CI): V vs. P	8.80 (2.15, 77.75)	5.78 (1.67, 29.40)	5.26 (1.79, 21.12)	2.57 (1.24, 5.32)
Bayes Factor V vs. P	147.97	21.27	49.48	2.39
OR (95% CI): C vs. V	1.09 (0.65, 1.85)	0.96 (0.56, 1.64)	0.97 (0.58, 1.60)	0.77 (0.49, 1.21)
Bayes Factor C vs. V	0.06	0.06	0.06	0.11
Test for Group	Score = 13.40, p ≤ 0.0001 **	Score = 9.71, p ≤ 0.008 **	Score = 11.57, p ≤ 0.003 **	$\chi^2_{(2)} = 6.58$, p ≤ 0.037 *
End of Treatment				
Combination Group	38.04 (62)	36.20 (59)	47.24 (77)	55.21 (90)
Varenicline Group	31.93 (53)	32.53 (54)	48.80 (81)	57.23 (95)
Placebo Group	10.71 (6)	10.71 (6)	16.07 (9)	25.00 (14)
OR (95% CI): C vs. P	5.12 (2.07, 12.63)	4.73 (1.91, 11.69)	4.68 (2.15, 10.16)	3.46 (1.77, 6.73)
Bayes Factor C vs. P	280.48	113.13	735.10	189.24
OR (95% CI): V vs. P	3.91 (1.58, 9.69)	4.02 (1.62, 9.95)	4.98 (2.29, 10.80)	3.66 (1.88, 7.12)
Bayes Factor V vs. P	16.43	21.35	1769.58	560.60
OR (95% CI): C vs. V	1.31 (0.83, 2.06)	1.18 (0.75, 1.86)	0.94 (0.61, 1.45)	0.94 (0.61, 1.46)
Bayes Factor C vs. V	0.11	0.07	0.06	0.06
Test for Group	$\chi^2_{(2)} = 12.62$, p ≤ 0.002 *	$\chi^2_{(2)} = 11.34$, p ≤ 0.004 *	$\chi^2_{(2)} = 17.21$, p ≤ 0.0002 *	$\chi^2_{(2)} = 15.62$, p ≤ 0.0004 *

Nota. Adaptado de Cinciripini, P. M., Minnix, J. A., Green, C. E., Robinson, J. D., Engelmann, J. M., Versace, F., Wetter, D. W., Shete, S., & Karam-Hage, M. (2018). An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction*, 113(9), 1673–1682. <https://doi.org/10.1111/add.14250>

Figura 3

Tasas de abandono de la abstinencia sostenida, diferencias de riesgo y riesgos relativos a lo largo del tiempo y brazo de tratamiento, para medicamentos individuales



Nota. Adaptado de Rosen, L. J., Galili, T., Kott, J., Goodman, M., & Freedman, L. S. (2018). Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*, 113(5), 805–816. <https://doi.org/10.1111/add.14134>

Figura 4

Tasas de abandono de la abstinencia sostenida, diferencias de riesgo y riesgos relativos a lo largo del tiempo, para medicamentos individuales

Table 1 Sustained abstinence quit rates (QRs), risk differences (RDs), relative risks (RRs) and odds ratios (ORs) by time, overall and for individual medications.

Drug	Time	Quit rate intervention group (CI: lower, upper)	Quit rate control group (CI: lower, upper)	n Studies	Risk dDifference (CI: lower, upper), P-value	Relative risk (CI: lower, upper), P-value	Odds ratio (CI: lower, upper), P-value
All	3 months	36.45% (33.12%, 39.78%)	18.84% (16.27%, 21.42%)	42	17.30% (14.54 20.07%) P < 0.0001	1.95 (1.74, 2.18) P < 0.0001	2.55 (2.21, 2.95) P < 0.0001
Bupropion	3 months	37.12% (31.30%, 42.94%)	20.23% (15.97%, 24.48%)	12	15.72% (12.29%, 19.16%) P < 0.0001	1.79 (1.57, 2.05) P < 0.0001	2.29 (1.96, 2.68) P < 0.0001
NRT	3 months	34.81% (30.33%, 39.29%)	19.38% (15.86%, 22.89%)	27	14.94% (11.77%, 18.11%) P < 0.0001	1.81 (1.59, 2.06) P < 0.0001	2.29 (1.94, 2.71) P < 0.0001
Varenicline	3 months	39.26% (31.08%, 47.44%)	13.3% (10.16%, 16.44%)	6	26.09% (19.01%, 33.17%) P < 0.0001	2.96 (2.36, 3.71) P < 0.0001	4.34 (3.20, 5.88) P < 0.0001
All	6 months	26.59% (24.10%, 29.08%)	14.29% (12.33%, 16.25%)	49	11.84% (9.95%, 13.73%) P < 0.0001	1.87 (1.67, 2.08) P < 0.0001	2.22 (1.95, 2.52) P < 0.0001
Bupropion	6 months	25.88% (21.77%, 29.99%)	15.42% (11.09%, 19.75%)	13	10.38% (7.26%, 13.50%) P < 0.0001	1.70 (1.40, 2.06) P < 0.0001	1.96 (1.58, 2.45) P < 0.0001
NRT	6 months	26.60% (23.08%, 30.13%)	14.56% (12.17%, 16.95%)	33	11.05% (8.56%, 13.53%) P < 0.0001	1.78 (1.57, 2.02) P < 0.0001	2.11 (1.80, 2.46) P < 0.0001
Varenicline	6 months	25.40% (19.99%, 30.80%)	9.43% (7.60%, 11.26%)	6	16.09% (11.78%, 20.41%) P < 0.0001	2.71 (2.29, 3.21) P < 0.0001	3.37 (2.77, 4.11) P < 0.0001
All	12 months	19.90% (17.96%, 21.84%)	11.43% (9.81%, 13.05%)	49	8.19% (6.79%, 9.59%) P < 0.0001	1.75 (1.56, 1.95) P < 0.0001	1.97 (1.73, 2.23) P < 0.0001
Bupropion	12 months	19.88% (16.31%, 23.45%)	12.07% (8.68%, 15.45%)	13	7.53% (4.89%, 10.18%) P < 0.0001	1.63 (1.34, 1.98) P < 0.0001	1.82 (1.47, 2.25) P < 0.0001
NRT	12 months	19.84% (17.10%, 22.59%)	11.84% (9.80%, 13.88%)	33	7.28% (5.49%, 9.06%) P < 0.0001	1.65 (1.44, 1.89) P < 0.0001	1.84 (1.57, 2.17) P < 0.0001
Varenicline	12 months	18.65% (14.26%, 23.04%)	7.31% (5.75%, 8.86%)	6	11.31% (8.14%, 14.48%) P < 0.0001	2.56 (2.11, 3.12) P < 0.0001	2.97 (2.38, 3.71) P < 0.0001

CI = confidence interval; NRT = nicotine replacement therapy.

Nota. Adaptado de Rosen, L. J., Galili, T., Kott, J., Goodman, M., & Freedman, L. S. (2018). Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*, 113(5), 805–816. <https://doi.org/10.11>

Figura 5

Características del estudio como predictores de Odds ratio

Table 2. Study Characteristics as Predictors of Odds Ratio

	NRT patch (<i>n</i> = 37)	NRT gum (<i>n</i> = 44)	Varenicline ^a (<i>n</i> = 27)	Bupropion (<i>n</i> = 43)
Medication characteristics ^b	$R^2 = .06$	$R^2 = .01$	$R^2 = .10$	$R^2 = .14$
Study characteristics	$R^2 = .12$	$R^2 = .16$	$R^2 = .16$	$R^2 = .34$
Industry funded	$t = 2.16^*$	$t = 2.88^{**}$	$t = -2.23^*$	—
Publication year	—	—	—	$t = -4.63^{**}$

NRT = nicotine replacement therapy.

^aWhen two extreme trials were removed, the $R^2 = .06$ and industry funding no longer predicted odds ratios.

^bSee [Supplementary Document C](#) for full findings for medication characteristics.

* $p < .05$, ** $p < .01$.

Nota. Adaptado de Klemperer, E. M., Hughes, J. R., & Naud, S. (2020). Study characteristics influence the efficacy of substance abuse treatments: A meta-analysis of medications for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco Research*, 22(3), 317–323. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty225>

Figura 6

Características del estudio como predictores de abstinencia en condiciones de control y medicación

Table 3. Study Characteristics as Predictors of Abstinence in Control and Medication Conditions

	NRT patch (<i>n</i> = 37)	NRT gum (<i>n</i> = 44)	Varenicline (<i>n</i> = 27)	Bupropion (<i>n</i> = 43)
<i>Control conditions</i>				
Medication characteristics ^a	$R^2 = .01$	$R^2 = 0$	$R^2 = .03$	$R^2 = .14$
Study characteristics	$R^2 = .26$	$R^2 = .01$	$R^2 = .17$	$R^2 = .15$
Industry funded	$t = -3.50^{**}$	$t = -.55$	$t = 2.29^*$	—
Publication year	—	—	—	$t = 2.72^{**}$
<i>Medication conditions</i>				
Medication characteristics ^a	$R^2 = .02$	$R^2 = .08$	$R^2 = .06$	$R^2 = .03$
Study characteristics	$R^2 = .05$	$R^2 = .01$	$R^2 = .01$	$R^2 = 0$
Industry funded	$t = -1.39$	$t = 0.68$	$t = 0.39$	—
Publication year	—	—	—	$t = -0.11$

NRT = nicotine replacement therapy.

^aSee [Supplementary Document C](#) for full findings for medication characteristics.

* $p < .05$, ** $p < .01$.

Nota. Adaptado de Klemperer, E. M., Hughes, J. R., & Naud, S. (2020). Study characteristics influence the efficacy of substance abuse treatments: A meta-analysis of medications for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco Research*, 22(3), 317–323. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty225>

Figura 7

Asignación de tratamiento adaptativo y prevalencia puntual de abstinencia a las 26 semanas

	Abstinence rate	% abstinent	p value
No medication	23/38	60%	<0.01
Bupropion + NRT ^a	53/89	60%	<0.01
Varenicline ^b	10/58	17%	

The table shows expired-air carbon monoxide (<10 ppm) at week 26 by medication condition during the adaptive pharmacotherapy phase. Smokers who achieved initial abstinence at 10 weeks received *No Medication*.

^a *Bupropion + NRT* was prescribed if craving or depression had persisted through the open-label and adaptive treatment phases.

^b Smokers who did not achieve abstinence at 10 weeks were placed on *Varenicline*, which was the reference group in above analysis.

^c Chi-square for difference in abstinence between drug groups are reported.

Nota. Adaptado de Laude, J. R., Bailey, S. R., Crew, E., Varady, A., Lembke, A., McFall, D., Jeon, A., Killen, D., Killen, J. D., & David, S. P. (2017). Extended treatment for cigarette smoking cessation: a randomized control trial. *Addiction* (Abingdon, England), 112(8), 1451–1459. <https://doi.org/10.1111/add.13806>

