

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

## **TRABALLO DE FIN DE GRAO EN ENFERMERÍA**

**Curso académico 2019 /2020**

**Revisión bibliográfica sobre la eficacia del  
tratamiento de la vareniclina vs bupropión en el  
abandono del hábito tabáquico**

**Jorge Barreiro García**

**Director(es): Dra. Lucía Núñez Fernández**

**Revisión bibliográfica sobre a eficacia do  
tratamento da vareniclina vs bupropión no  
abandono do hábito de fumar**

**Bibliografic review about varenicline vs bupropion  
efficacy on smoking cessation**

---

## *Agradecimientos*

---

A Lucía, mi tutora. Por acompañarme en este recorrido siendo siempre un gran apoyo, por guiarme en todo momento y comprenderme, por su dedicación y sus ganas de ayudar.

A mis padres. Por ser mi referente diario y acompañarme durante este periodo, por confiar siempre en mí y ser mi apoyo incondicional.

A mis amigos y familiares, en especial a los fumadores, por darme una idea y servirme de inspiración para la realización de este trabajo.

A mis amigos de la carrera. Sin ellos esta etapa no habría sido la misma.

## CONTENIDO

Índice de acrónimos .....	4
Índice de tablas .....	5
Índice de figuras.....	6
Resumen.....	7
Resumo .....	8
Abstract .....	9
1. Introducción.....	10
2. Formulación de la pregunta de estudio.....	13
2.1 Objetivos del estudio .....	14
3. Metodología.....	14
3.1 Criterios de inclusión .....	14
3.2 Criterios de exclusión .....	14
3.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	15
3.4 Descripción de la forma de selección de los estudios. ....	17
3.5 Métodos para la evaluación de la calidad .....	17
3.6 Establecimiento de las variables .....	18
3.7 Métodos para la extracción y el análisis de datos .....	19
4. Resultados.....	19
4.1 Síntesis de los resultados según las variables.....	19
4.1.1 Tipo de población, diseño del estudio, fármacos.....	22
4.1.2 Eficacia .....	22
4.1.3 Reacciones adversas .....	28
4.1.4 Abandono.....	29
5. Discusión: .....	29
5.1 Limitaciones .....	32
5.2 Implicación en la práctica.....	33
6. Conclusiones.....	33
7. Bibliografía.....	35
8. Anexos .....	41
8.1 Anexo I: Check-list consort 2010.....	41
8.2 Anexo II: Resultado de búsqueda y selección de artículos originales.....	43

## Índice de acrónimos

<b>AECC</b>	Asociación Española Contra el Cáncer
<b>CNPT</b>	Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IMAO</b>	Inhibidores de la monoamino-oxidasa
<b>JCR</b>	Journal Citation Report
<b>NRT</b>	Terapias Sustitutivas de la Nicotina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>SCQoL</b>	Smoking Cessation Quality of Life
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central

## Índice de tablas

Tabla I: Estrategia de búsqueda .....	16
Tabla II: Evaluación de la calidad de los artículos según FI, Check-list consort y cuartiles .....	18
Tabla III: Análisis de los ensayos.....	20

## Índice de figuras

Figura 1: Diagrama de selección de los artículos con metodología THESIAS <sup>13</sup> .....	17
Figura 2: Odds ratio Cinciripini et al <sup>20</sup> .....	23
Figura 3: Odds ratio Cinciripini et al <sup>15</sup> .....	24
Figura 4: Odds ratio Ebbert et al <sup>17</sup> .....	26
Figura 5: Odds ratio Shelby et al <sup>19</sup> .....	27

## Resumen

**Introducción:** El tabaco es un problema de relevancia mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el tabaco causa la muerte de más de 8 millones de personas al año. Además, tiene efectos negativos tanto en fumadores como en las personas que inhalan el humo del tabaco. Los niños también se ven afectados por este humo ajeno, pudiendo provocarles graves daños incluso la muerte. Para evitar que el tabaco siga siendo el causante de enfermedades y muertes se han puesto a la disposición de la población novedosos fármacos, vareniclina y bupropión, que mejoran la eficacia de las terapias conocidas hasta la fecha para la deshabituación tabáquica.

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio es identificar la eficacia real de la vareniclina y el bupropión para la deshabituación tabáquica.

**Metodología:** Para responder a la pregunta de estudio y a los objetivos planteados, se llevó a cabo una revisión sistemática. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en Pubmed, Scopus y Cochrane. La estrategia de búsqueda se realizó sobre estudios en los últimos 11 años en inglés o español.

**Resultados:** Tanto vareniclina como bupropión poseen una eficacia mayor que cualquier terapia para la deshabituación tabáquica utilizada hasta la fecha. La vareniclina (Odds Ratio (OR) 2,15-4,7) tiene una eficacia mayor que el bupropión (OR 0,86-2,84) sobre todo a largo plazo, pero algunos autores indican que esta eficacia no es clínicamente significativa. La combinación de ambas terapias (OR 1,09-3,71) mejora la eficacia de su uso como monoterapia sin aumentar las reacciones adversas. Además, es importante destacar la asociación entre variantes en determinados genes como el *CYP2B6* y su variante rs8109525 y la eficacia de los tratamientos.

**Conclusiones:** Existe un aumento de eficacia con la utilización de estos fármacos ya sea en monoterapia o combinando ambos fármacos. Además, en el tratamiento con vareniclina o con bupropión no se han identificado reacciones adversas graves. Se debe continuar con la investigación en esta área para encontrar nuevas formas de mejorar la eficacia de estos tratamientos.

**Palabras clave:** Deshabituación tabáquica, vareniclina, bupropión.

## Resumo

**Introdución:** O tabaco é un problema de relevancia mundial. Segundo a OMS o tabaco causa a morte de mais de 8 millóns de persoas ao ano. Ademais ten efectos negativos tanto en fumadores como nas persoas que inhalan o fume do tabaco. Os nenos tamén vense afectados por este fume alleo, podendo provocarlles graves danos incluso a morte. Para evitar que o tabaco siga sendo o causante de enfermidades e mortes púxose a disposición da poboación novidosos fármacos, vareniclina e bupropión, que melloran a eficacia das terapias coñecidas ata a fecha para a deshabitación tabáquica.

**Obxectivo:** O obxectivo do noso estudo é identificar a eficacia real da vareniclina e o bupropión para a deshabitación tabáquica.

**Metodoloxía:** Para responder á pregunta de investigación e ós obxectivos plantexados, levouse a cabo una revisión sistemática. Realizouse una procura de ensaios clínicos en Pubmed, Scopus e Cochrane. A estratexia de búsqueda realizouse sobre estudos nos últimos 11 anos en inglés e español.

**Resultados:** Tanto a vareniclina como o bupropión teñen una eficacia maior que calquera terapia para a deshabitación tabáquica utilizada ata a fecha. A vareniclina (OR 2,15-4,7) ten una eficacia maior que o bupropión (OR 0,86-2,84) sobre todo a longo prazo, pero algúns autores indican que esta eficacia non é clinicamente significativa. A combinación de ambas terapias (OR 1,09-3,71) mellora a eficacia do seu uso como monoterapia sen aumentar as reaccións adversas. Ademais, é importante destacar a asociación entre variantes en determinados xenes como o *CYP2B6* e a súa variante rs8109525 e a eficacia do tratamento.

**Conclusións:** Existe un aumento da eficacia coa utilización destes fármacos xa sexa en monoterapia ou combinación de ambos fármacos. Ademais, no tratamento con vareniclina ou bupropión non se identificaron reaccións adversas graves. Debese continuar coa investigación nesta área para encontrar novas formas de mellorar a eficacia destes tratamentos.

**Palabras clave:** Deshabitación tabáquica, vareniclina e bupropión.

## Abstract

**Introduction:** Tobacco is a worldwide relevance problem. According to the WHO (World Health Organization) tobacco causes the death of more than 8 million people a year. In addition, it has negative effects on both smokers and people who inhale tobacco smoke. Children are also affected by this second-hand smoke, which can cause serious damage, including death. To prevent tobacco from being the cause of disease and death, new drugs, varenicline and bupropion, have been made available to the population to improve the efficacy of the therapies known so far for smoking cessation.

**Objective:** The objective of our study is to identify the real efficacy of varenicline and bupropion for smoking cessation.

**Methodology:** To answer the study question and the stated objectives, a systematic review was carried out. A search for clinical trials was conducted in Pubmed, Scopus and Cochrane. The search strategy was limited to studies in the last 11 years in english or spanish.

**Results:** Both varenicline and bupropion are more effective than any tobacco cessation therapy used so far. Varenicline (OR 2,15-4,7) has greater efficacy than bupropion (OR 0,86-2,84), especially in the long term, but some authors argue that this efficacy is not clinically significant. The combination of both therapies (OR 1,09-3,71) improves the effectiveness of their use as monotherapy without increasing adverse events. Also is important to mention the association between determined genes like *CYP2B6* and its variant rs8109525 and the efficacy of the treatment.

**Conclusions:** There is an increase in efficacy with the use of these drugs either as monotherapy or combining both drugs. Furthermore, in the treatment with varenicline and bupropion their haven't been identified serious adverse events. Research must continue in this area to find new ways to improve the effectiveness of these treatments.

**Key words:** Smoking cessation, varenicline, bupropion.

## 1. Introducción

El tabaco tal y como recogió la OMS en su último informe de Julio de 2019 es una de las mayores amenazas para la salud pública que ha tenido que afrontar el mundo<sup>1</sup>. De hecho, el tabaco causa la muerte de más de 8 millones de personas al año, 7 millones de fumadores activos y 1,2 millones de no fumadores expuestos al humo ajeno<sup>1,2</sup>. En España en torno a 8,6 millones de personas son fumadoras, lo cual equivale al 22% de la población<sup>3</sup>. El tabaco es la segunda sustancia psicoactiva más extendida entre la población española. Se estima que en España el tabaco es el causante de 50000 muertes al año<sup>1,3</sup>.

Muchos de los fumadores desconocen los riesgos que tiene la práctica que realizan ya que el tabaco contiene 4000 sustancias de las cuales al menos 250 son nocivas para nuestro organismo y más de 50 causan cáncer<sup>4,5</sup>. Fumar es la causa principal de la muerte prematura, de las cuales, el 36% son por cáncer. Los cánceres más comunes asociados al consumo de tabaco son los de la cavidad bucal, garganta y pulmón. El cáncer de la cavidad bucal suele tener un diagnóstico negativo y las personas que superan la enfermedad suelen presentar malformaciones y dificultades para hablar. Mientras que el cáncer de garganta requiere una perforación del cuello para la extirpación quirúrgica del tumor. Además, el 39% de las muertes prematuras en fumadores son por enfermedades cardíacas y apoplejías, causando 3 millones de muertes al año por este tipo de enfermedades<sup>6,7</sup>. Es importante recordar que, fumar duplica el riesgo de que se produzca un accidente cerebrovascular y cuadruplica el de presentar una cardiopatía. Las personas que sobreviven a estas enfermedades cardíacas y apoplejías, pueden tener secuelas, tales como: trastornos incapacitantes graves, que pueden ser, parálisis y pérdida de la visión o del habla. A su vez, la enfermedad pulmonar es la responsable del 24% de las muertes prematuras a causa del tabaco<sup>4-7</sup>.

A parte de las enfermedades que puede llegar a ocasionar, el tabaco es un factor de riesgo para otras muchas enfermedades: asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), disminución de la función pulmonar y otras muchas enfermedades respiratorias, tuberculosis, diabetes tipo 2, demencias, disfunción eréctil, disminución de la fertilidad en hombres y mujeres, anomalías congénitas, pérdida de visión, trastornos gastrointestinales, debilidad del sistema inmunitario, fragilidad ósea y trastornos cutáneos entre otras<sup>6</sup>.

Además, es importante resaltar que el consumo de tabaco tiene un coste económico enorme incluyendo grandes gastos sanitarios. Se estima que los costes derivados de las 5 mayores enfermedades asociadas al tabaco (EPOC, asma, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y cáncer de Pulmón) son de 7695,29 millones de euros anuales en España según el Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT)<sup>3</sup>.

Por otra parte, todos aquellos que están cerca de personas que fuman pueden verse dañados debido al tabaquismo pasivo. El tabaquismo pasivo es la exposición con frecuencia al aire contaminado por el humo del tabaco. Esta inhalación es una mezcla entre el humo que desprende el cigarrillo y el humo que exhala la persona que lo está consumiendo, pudiendo ser más dañino que el humo que inhala el fumador ya que contiene más sustancias perjudiciales. El humo ajeno contiene 7000 productos químicos y al menos 250 productos que son nocivos ocasionando graves enfermedades e incluso la muerte<sup>1</sup>. En adultos se ha asociado con un incremento del 35% en las posibilidades de desarrollar cáncer de pulmón, asimismo aumenta el riesgo de infarto entre 25-35%. Incluso, la inhalación de los productos desprendidos por el humo del tabaco pueden ser una causa de desarrollo de enfisema o EPOC y también puede provocar reacciones súbitas y graves en ojos, nariz, garganta y vías respiratorias altas. Los niños fumadores pasivos no son una excepción, la inhalación de estas sustancias puede provocarles problemas como: asma, síndrome de la muerte súbita del lactante, daño pulmonar, diversas infecciones, retraso en el desarrollo neuronal, obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2 e incluso la muerte de 65000 niños al año por enfermedades asociadas al humo del tabaco<sup>8</sup>. Por otra parte, las embarazadas fumadoras, que en Europa suponen un 10% del total de las embarazadas, convierten a su feto en fumador pasivo ya que los componentes del humo del tabaco (especialmente la nicotina y el monóxido de carbono), atraviesan la barrera placentaria, provocando diversas alteraciones como pérdida de peso para su edad gestacional o partos y abortos prematuros e incluso alteraciones futuras de salud<sup>8,9</sup>.

Por lo tanto, el tabaco perjudica a la persona que fuma, a los fumadores pasivos y a la sociedad, pero como cualquier otra adicción es un hábito complicado de abandonar. Según una encuesta de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el 70% de los fumadores ha manifestado el deseo de dejar de fumar, un tercio de los fumadores han realizado un intento serio de dejar de fumar alguna vez a lo largo de su vida y sólo 1 de cada 10 lo logra sin ayuda. Dejar de fumar es un proceso complejo que muchas veces requiere ayuda, para ello se han utilizado diferentes estrategias, las terapias no

farmacológicas y las farmacológicas, que acompañadas de una buena predisposición aumentan el porcentaje de abandono del hábito tabáquico<sup>5</sup>.

Dentro de las terapias farmacológicas las más antiguas son las terapias sustitutivas de la nicotina (NRT) tales como chicles, parches u otras presentaciones con dicha sustancia. Estas terapias pueden utilizarse de manera individual y su eficacia es del 14% mientras que si se utiliza una combinación (como chicles + parches) aumenta hasta un 17%. Sin embargo, hoy en día sabemos que las terapias con nicotina no son las más efectivas. Por ello el Sistema Nacional de Salud (SNS) ha incluido la financiación desde el 1 de enero de 2020 de la vareniclina y el bupropión como tratamiento para la deshabituación tabáquica ya que puede aumentar hasta un 40% el éxito si la terapia se realiza con estos fármacos<sup>10,11</sup>.

Tanto la vareniclina como el bupropión son fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC). La vareniclina actúa como un agonista parcial, sobre los receptores alfa-4-beta-2. Tanto la vareniclina como la nicotina compiten por el mismo punto de unión, y es la vareniclina quien tiene mayor afinidad que la nicotina a la hora de unirse a estos receptores, produciendo así una disminución de los efectos gratificantes que proporciona fumar. Por el momento no se ha demostrado que la vareniclina provoque ninguna interacción con otros medicamentos. En relación con el embarazo sí que se ha probado en animales que existe una toxicidad para la reproducción, por ello se recomienda evitar su uso. Posteriormente, durante la etapa de lactancia materna se desconoce si la vareniclina se excreta por la leche en humanos. En cambio, en animales se ha demostrado la existencia de una posible toxicidad ya que la vareniclina se excreta por la leche. Por ello debemos avisar a las madres de los riesgos que puede conllevar el tratamiento durante este período por si desean abandonarlo. Por otra parte, al ser los mareos, náuseas y somnolencia algunos de los efectos secundarios de la vareniclina, se recomienda a todos los usuarios evitar conducir o manejar maquinaria pesada durante el tratamiento. En cuanto a las reacciones adversas es difícil reconocer si estas son provocadas por el fármaco o están influidas por el proceso de la deshabituación tabáquica, las más frecuentes son: náuseas, insomnio, pérdida o aumento del apetito, aumento de peso y cefaleas<sup>12</sup>.

El segundo fármaco de interés en la deshabituación tabáquica es el bupropión, es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de las catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Posee un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y no inhibe ninguna monaminoxidasa. En un principio el bupropión fue utilizado como antidepresivo. Se desconoce el mecanismo por el cual el bupropión potencia la capacidad

de los pacientes de abstenerse de fumar, pero se cree que el incremento de noradrenalina provocaría una amortiguación de los síntomas asociados a la abstinencia nicotínica. Mientras que el aumento de dopamina provocaría un mecanismo de “recompensa”, reduciendo con ello las necesidades de nicotina y, consecuentemente, el deseo de fumar. A diferencia de la vareniclina, el bupropión sí que tiene importantes interacciones farmacológicas y está contraindicado su uso con los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs). También está contraindicado en los siguientes casos: pacientes con trastornos convulsivos, pacientes con tumor en el sistema nervioso central, pacientes con cirrosis hepática grave. Al igual que la vareniclina, el bupropión no debe ser utilizado durante el embarazo, ya que existen estudios que comentan que su uso puede provocar malformaciones, estos hallazgos no son considerados consistentes. Acerca de la leche materna, el bupropión y sus metabolitos se excretan a la leche por lo cual no está recomendado su uso durante la lactancia. Al ser un fármaco que actúa sobre el SNC puede afectar en tareas que requieran habilidades motoras como la conducción o el manejo de maquinaria pesada. Respecto a las reacciones adversas la más frecuente es el insomnio seguido de las cefaleas, sequedad de boca y trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas y vómitos<sup>13</sup>.

Por ser la vareniclina y el bupropión fármacos novedosos en nuestro entorno es necesario conocer la eficacia en condiciones reales de ambos principios activos, ya que su utilidad puede llegar a tener un gran impacto y beneficio para la salud de la población, una menor sobrecarga sanitaria y una reducción de gasto<sup>10,11</sup>.

## 2. Formulación de la pregunta de estudio

Tal y como hemos visto, el tabaquismo es un problema mundial causante de la muerte de 8 millones de personas al año incluyendo fumadores y no fumadores, todo esto provoca grandes gastos sanitarios. Por ello combatir el tabaquismo es algo fundamental y para ello existen distintas terapias entre ellas medidas farmacológicas.

Conocer la eficacia de estas medidas es algo fundamental para los profesionales sanitarios para poder informar a la población basándonos en datos veraces, por ello nuestra pregunta de investigación es:

¿Cuál es la eficacia de la vareniclina y el bupropión para la deshabituación tabáquica?

## 2.1 Objetivos del estudio

Para poder contestar a nuestra pregunta de estudio los objetivos planteados son los siguientes.

Objetivo general:

- Identificar la eficacia de la vareniclina y el bupropión para la deshabituación tabáquica.

Objetivos específicos:

- Conocer si existe alguna diferencia significativa entre ambos tratamientos.
- Determinar si existen reacciones adversas significativas de los tratamientos y la gravedad de estos.

## 3. Metodología

Para responder a la pregunta de estudio y resolver los objetivos planteados se llevó a cabo una revisión sistemática de los ensayos clínicos más actuales con la metodología que se detalla a continuación.

### 3.1 Criterios de inclusión

Para la realización de esta revisión sistemática se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de paciente: fumadores en un rango de edad entre 14-65 años.
- Tipo de intervención: deshabituación tabáquica farmacológica.
- Tipo de artículos: ensayos clínicos.
- Idioma: se seleccionaron artículos en inglés y español.
- Cobertura cronológica: artículos seleccionados en los últimos 11 años (desde el año 2009 hasta el año 2020).

### 3.2 Criterios de exclusión

Por otra parte, estos son los criterios de exclusión seleccionados:

- Tipo de paciente: población infantil y mayores de 65 años.
- Tipo de artículos: estudios experimentales, revisiones narrativas, artículos de opinión (editoriales, cartas al director), actas de congresos, casos clínicos, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas.

- Idioma: todos los demás idiomas a excepción del inglés y el español.
- Cobertura cronológica: aquellos artículos que no se encuentren entre los años 2009 y 2020.

### 3.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la realización de la estrategia de búsqueda se ha llevado a cabo una revisión de las bases de datos de Pubmed, Scopus y Cochrane tal y como recoge la Tabla I.

Tabla I: Estrategia de búsqueda

Bases de datos/Versión/interfaz	Pubmed	Scopus	Cochrane
Fecha de consulta	Enero-febrero 2020	Marzo 2020	Enero-febrero 2020
Estrategia utilizada	(((Tobacco[Title/Abstract] OR Tobacco Use Disorder[Title/Abstract]) OR (Tobacco,[All Fields] AND Smokeless[Title/Abstract])) AND (Tobacco Use Cessation[Title/Abstract] OR Smoking Cessation[Title/Abstract])) AND ("varenicline"[MeSH Terms] OR "varenicline"[All Fields]) AND ("bupropion"[MeSH Terms] OR "bupropion"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]	( TITLE-ABS-KEY ( smoking AND cessation ) OR TITLE-ABS-KEY ( tobacco AND use AND cessation ) AND TITLE-ABS-KEY ( varenicline ) AND TITLE-ABS-KEY ( bupropion ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2013 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2012 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2011 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2010 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2009 ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "NURS" ) )	#1 MeSH descriptor: [Varenicline] explode all trees 422 #2 MeSH descriptor: [Varenicline] explode all trees 422 #3 MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees 754 #4 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees 3862 #5 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees 3862
Límites aplicados	Ensayo clínico últimos 11 años Humanos	Artículos, enfermería, últimos 11 años	Ensayos clínicos
Resultados	8	10	32

### 3.4 Descripción de la forma de selección de los estudios.

Después de la búsqueda en las bases de datos, se obtuvieron un total de 50 artículos científicos. Con el fin de eliminar todos los duplicados, se enviaron todas las referencias al gestor bibliográfico de Refworks, una vez eliminados los duplicados se obtuvo un total de 45 ensayos clínicos. A continuación, se procedió a la realización de un análisis del título y posteriormente del resumen, gracias a ello se identificaron los posibles 14 ensayos para la realización de esta revisión. Tras realizar una posterior lectura se llegó a la conclusión de que 10 de los ensayos eran apropiados para pertenecer a esta revisión, tal y como refleja la Figura 1.

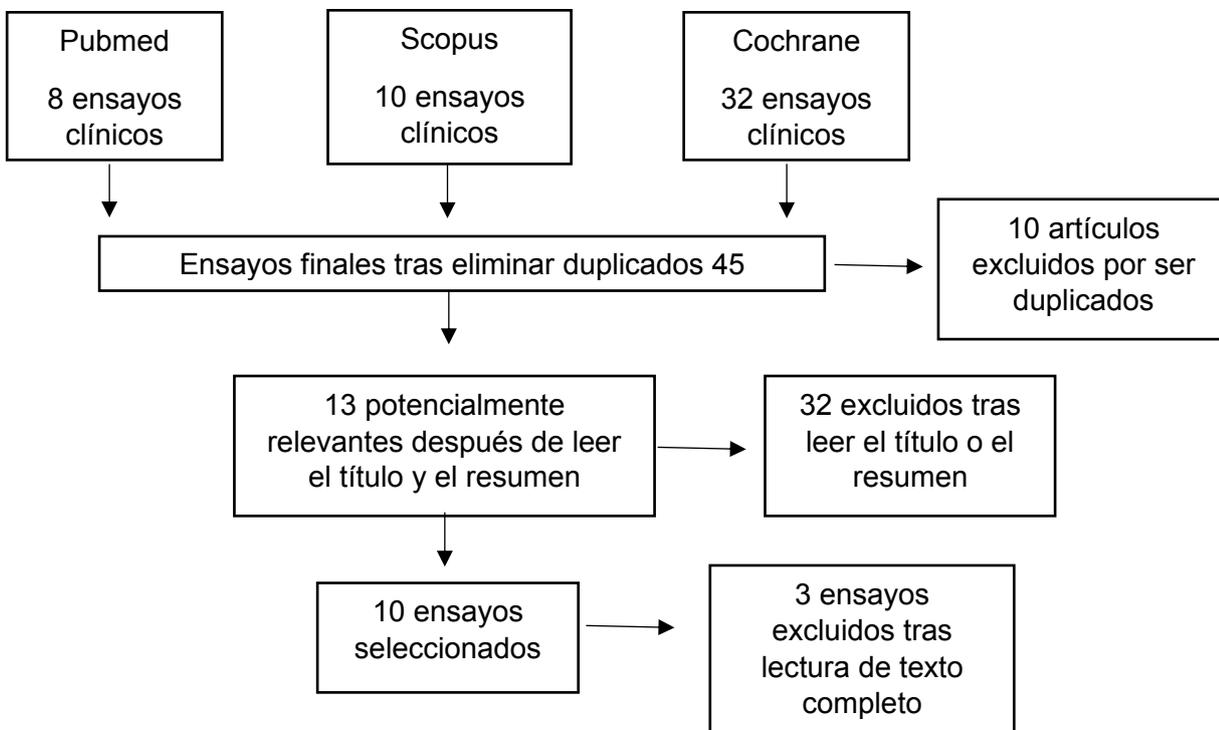


Figura 1 Diagrama de selección de los artículos con metodología THESIAS <sup>13</sup>

### 3.5 Métodos para la evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad de los artículos incluidos se llevó a cabo una revisión del factor de impacto de las revistas donde se publicaron cada uno de los artículos. Para ello se consultó el factor de impacto del Journal Citation Report (JCR) tanto del año de publicación del artículo como del 2018 que es el último publicado, tal y como se ve en la Tabla II. Además, también se recogió para poner más en contexto la calidad de estos ensayos el cuartil al que pertenecía cada revista en la que fueron publicados dichos ensayos. Por último, para evaluar la calidad se realizó sobre los artículos seleccionados el

*check-list* CONSolidated Standards of Reporting Trials<sup>14</sup> (Consort 2010) que consiste en una comprobación de la información a incluir en un ensayo clínico (Anexo I).

Tabla II: Evaluación de la calidad de los artículos según FI, Check-list consort y cuartiles

Revista	Autor artículo	Factor de impacto JCR 2018	Cuartiles JCR 2018	Factor de impacto JCR en el año de publicación	Consort
PSYCHOPHARMACOLOGY	Cinciripini <i>et al</i> (2017) <sup>15</sup>	3,424	Q2	3,222	17
NICOTINE & TOBACCO RESEARCH	Rose <i>et al</i> (2016) <sup>16</sup>	3,783	Q1	4,609	20
JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	Ebbert <i>et al</i> (2014) <sup>17</sup>	51,273	Q1	35,289	21
AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	Rose <i>et al</i> (2014) <sup>18</sup>	13,665	Q1	12,295	18
BMC PUBLIC HEALTH	Selby <i>et al</i> (2014) <sup>19</sup>	2,567	Q2	2,264	23
JAMA PSYCHIATRY	Cinciripini <i>et al</i> (2013) <sup>20</sup>	15,916	Q1	n/a	20
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	King <i>et al</i> (2011) <sup>21</sup>	7,16	Q1	7,991	14
NICOTINE & TOBACCO RESEARCH	Gray <i>et al</i> (2011) <sup>22</sup>	3,783	Q1	2,235	17
EUROPEAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH	Hays <i>et al</i> (2010) <sup>23</sup>	2,234	Q2	2,267	15
NICOTINE & TOBACCO RESEARCH	Ebbert <i>et al</i> (2009) <sup>24</sup>	3,786	Q1	2,557	18

JCR: Journal Citation Report. n/a: no disponible.

### 3.6 Establecimiento de las variables

Para la realización del análisis de los ensayos a estudio se han establecido una serie de variables requeridas en todos ellos:

- Tipo de población
- Fármacos
- Diseño del estudio
- Eficacia
- Abandono
- Reacciones adversas

### 3.7 Métodos para la extracción y el análisis de datos

Para llevar a cabo la extracción de los datos se compararon todos los artículos. Una vez revisados se extrajeron las variables comunes realizando una tabla en Excel con los principales datos para posteriormente analizarlas para la obtención de los resultados.

## 4. Resultados

En esta revisión bibliográfica después de la búsqueda de ensayos clínicos con la metodología previamente descrita en las principales bases de datos finalmente se seleccionaron 10 artículos, con una media de FI de 7,272 en su año de publicación y de 10,759 en la última revisión del JCR del año 2018. En cuanto al cuartil donde se encontraba cada revista en la que fueron publicados los ensayos 7 de ellos se encontraron en el Q1<sup>16-18,20-22,24</sup>, mientras que los otros 3 restantes se encontraron en el Q2<sup>15,19,23</sup>. Todos estos datos indican un alto nivel de importancia de las revistas donde hemos encontrado nuestros ensayos dentro de sus respectivas áreas. Por otra parte, se realizó una media de puntuación del *check-list* Consort de 18,3 sobre 25, lo cual indica una calidad moderada/alta de los ensayos

### 4.1 Síntesis de los resultados según las variables

A continuación, en la Tabla III se exponen los resultados más relevantes de los ensayos clínicos seleccionados en función de las variables analizadas en cada ensayo.

Tabla III: Análisis de los ensayos

Autores	Año	N.º de participantes	Tipo de población	Diseño del estudio	Fármacos	Eficacia	Abandono	R.A. Vareniclina	R.A. bupropión
Cinciripini <i>et al</i> <sup>15</sup>	2017	180	Fumadores	Ensayo aleatorizado, placebo control	Vareniclina vs bupropión	Existe una diferencia significativa favorable a la vareniclina, la cual aumenta con el paso del tiempo.	n/a	n/a	n/a
Rose <i>et al</i> <sup>16</sup>	2016	174	Fumadores	Ensayo paralelo doble ciego, placebo control	Vareniclina + bupropión vs vareniclina + placebo	A mayor dependencia mejor respuesta de la terapia combinada. Combinación de ambos funciona mejor que por separado.	n/a	Insomnio	Reacción alérgica (bupropión+ vareniclina)
Ebbert <i>et al</i> <sup>17</sup>	2014	506	>18 años fumadores	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control, multicéntrico	Vareniclina + bupropión vs vareniclina + placebo	La combinación de fármacos tiene una diferencia significativa en comparación con la vareniclina.	191	Ansiedad	Síntomas de depresión, ansiedad
Rose <i>et al</i> <sup>18</sup>	2014	222	Fumadores de cigarrillos	Ensayo aleatorizado, doble ciego	Vareniclina + bupropión vs vareniclina + placebo	Combinación de ambos fármacos funciona mejor, mayor efecto en grandes dependientes, mayor efecto en hombres.	79	Sueños lúcidos, insomnio, sed, náuseas	Dolor de cabeza, sed, irritabilidad, insomnio, insuficiencia renal (bupropión+vareniclina)

n/a: no disponible

Tabla III (Continuación): Análisis de los ensayos

Autores	Año	Nº de participantes	Tipo de población	Diseño del estudio	Fármacos	Eficacia	Abandono	R.A. Vareniclina	R.A. Bupropión
Shelby et al <sup>19</sup>	2014	1380	Fumadores	Ensayo aleatorizado, abierto, controlado	Vareniclina + bupropión	Mayor eficacia los pacientes que reciben cobertura farmacológica total vs los que no la reciben	146	Debilidad muscular	Hipercalemia
Cinciripini et al <sup>20</sup>	2013	294	Voluntario que quieren dejar de fumar	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control	Vareniclina vs bupropión	No existe diferencia significativa entre fármacos, vareniclina supera al bupropión.	42	Dolor en el pecho, náuseas	Diarrea, influenza
King et al <sup>21</sup>	2011	2699	Fumadores	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control	Vareniclina vs bupropión	A largo plazo existen genes asociados con abstinencia en la combinación de fármacos y con bupropión.	n/a	Náuseas	n/a
Gray et al <sup>22</sup>	2011	29	Adolescentes mayores (14-20 años)	Ensayo piloto, aleatorizado, doble ciego	Vareniclina vs bupropión	No existe diferencia significativa ni en seguridad, adherencia como eficacia entre fármacos.	n/a	Náuseas	Dolor de cabeza, insomnio
Hays et al <sup>23</sup>	2010	2052	Fumadores de cigarrillos	Ensayo aleatorizado controlado	Vareniclina vs bupropión	No existe diferencia clínica significativa.	n/a	n/a	Efectos directos adversos
Ebbert et al <sup>24</sup>	2009	38	Fumadores de cigarrillos	Ensayo clínico fase 2	Vareniclina vs bupropión	Diferencia significativa a favor de la vareniclina solo en prevalencia de 7 días.	n/a	Náuseas	Insomnio

n/a: no disponible.

#### 4.1.1 Tipo de población, diseño del estudio, fármacos.

En cuanto a la población en estudio, en todos los ensayos se trataba de fumadores, todos mayores de edad<sup>15-21,23,24</sup>, a excepción de uno de ellos en el cual la población a estudio eran adolescentes mayores de entre 14 y 20 años<sup>22</sup>. En todos los ensayos se especificaba que la población a estudio era voluntaria y en su mayoría habían realizado algún intento previo para dejar de fumar. Teniendo en cuenta los 10 ensayos seleccionados la población de fumadores analizada fue de 7574 pacientes.

Uno de los criterios de inclusión en los ensayos clínicos fue la necesidad de fumar un mínimo de cigarrillos al día. Existen dos mínimos diferentes en función de los artículos consultados, en 7 de ellos el número mínimo de cigarrillos era de 10<sup>16-19,21,23,24</sup>. Mientras que en los otros 3 el mínimo se redujo a 5<sup>15,20,22</sup>. Por ello la media de cigarrillos que se requerían en los artículos analizados era de 8,5 cigarrillos diarios.

Dentro de los ensayos a estudio 5 eran multicéntricos<sup>15,17,21,22,24</sup> y 5 unicéntricos<sup>16,18-20,23</sup>. Mientras que por su metodología todos eran ensayos controlados, dentro de los cuales 5 eran doble ciego<sup>16,18,20-22</sup> y 1 era simple<sup>17</sup>, los 4 restantes eran ensayos abiertos<sup>15,19,23,24</sup>. Finalmente, por su asignación todos los ensayos eran aleatorizados a excepción de 2 que no lo eran<sup>16,24</sup>.

Por otra parte, en todos los ensayos los fármacos a estudio fueron tanto la vareniclina como el bupropión<sup>15-24</sup>. En 3 de los ensayos se comparó la vareniclina + placebo vs vareniclina + bupropión<sup>16-18</sup> para exponer la variación de la eficacia entre el tratamiento con una combinación de terapias frente a una monoterapia, mientras que en otros 6 se comparó la vareniclina vs bupropión y para que se apreciara las diferencias entre la eficacia de ambas terapias las compararon por separado con placebo<sup>15,20-24</sup>. Finalmente, en 1 de los ensayos se comparó la diferencia en función de la cobertura farmacoterapéutica recibida por los diferentes grupos a estudio, un grupo recibe el tratamiento gratis mientras que el otro grupo debe costearse el tratamiento<sup>19</sup>.

#### 4.1.2 Eficacia

En cuanto a la eficacia, en los diferentes ensayos<sup>15-24</sup> se realizaron 3 controles para determinar la variación de la eficacia, tanto al terminar el tratamiento, el cual tiene una duración de 10 semanas, como a lo largo del periodo de seguimiento, a los 3 y seis meses desde la fecha programada para dejar de fumar previa al inicio del tratamiento. A continuación, se detalla la eficacia recogida en los estudios analizados.

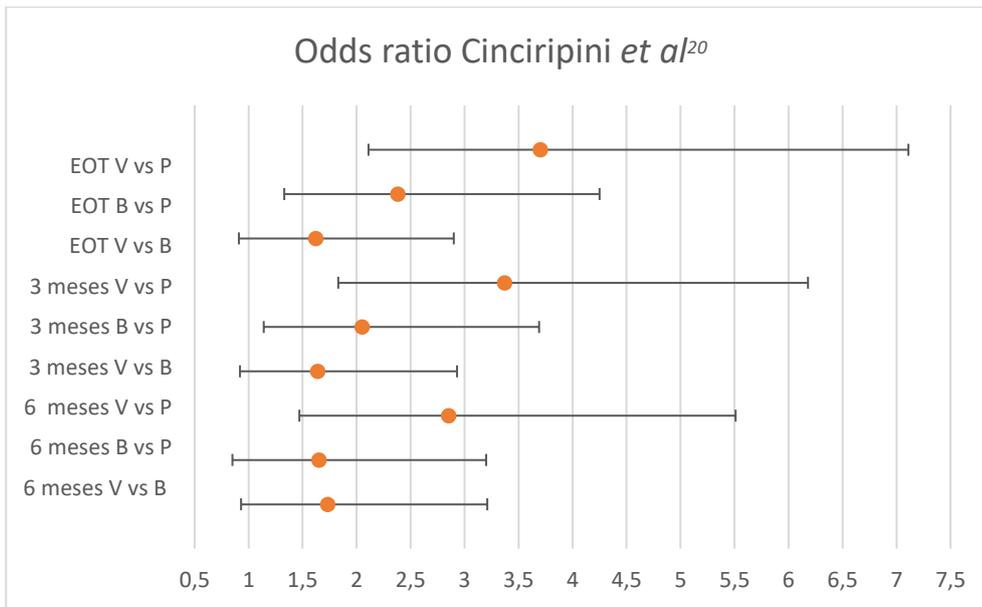


Figura 2 Odds ratio Cinciripini *et al*<sup>20</sup>

El odds ratio se puede apreciar con el punto de color naranja mientras que las barras que se encuentran a su lado representan el intervalo de confianza. B: Bupropión. EOT. Final de tratamiento. P: Placebo. V: Vareniclina.

En los 6 artículos<sup>15,20-24</sup> en los que se comparaba la eficacia de la vareniclina con la del bupropión se comprobó que la eficacia era mayor para la vareniclina, sin unanimidad a la hora de determinar si la diferencia era o no significativa. En 4 de ellos<sup>15,21-23</sup> se concluyó que la diferencia existía en favor de la vareniclina pero que no era clínicamente significativa. Mientras que en 2 de ellos<sup>20,24</sup> se determinó que la diferencia era clínicamente significativa. Así Cinciripini *et al*<sup>20</sup> mostró una diferencia significativa de la eficacia a favor de la vareniclina frente al bupropión al comparar ambos fármacos con placebo, como se puede apreciar en la Figura 2. La eficacia era mayor en la primera medición al acabar el tratamiento, que tenía una duración de 10 semanas, e iba disminuyendo en función del paso de los meses sin tratamiento, siguiendo la vareniclina con una eficacia mayor que el bupropión y siendo esta clínicamente significativa.

El otro ensayo que mostró una diferencia significativa en favor de la vareniclina fue el de Ebbert *et al*<sup>24</sup> concluyeron a cerca de la eficacia del tratamiento de la vareniclina vs bupropión que existía una diferencia significativa favorable a la vareniclina en los 7 días de prevalencia. Al término del tratamiento los pacientes que lograron una abstinencia prolongada fueron el 63% con un Intervalo de Confianza (IC) 54-85. Mientras que 6 meses después de finalizar el tratamiento disminuyó el número de pacientes que continuaron con abstinencia prolongada hasta un 53% con un IC 36-69.

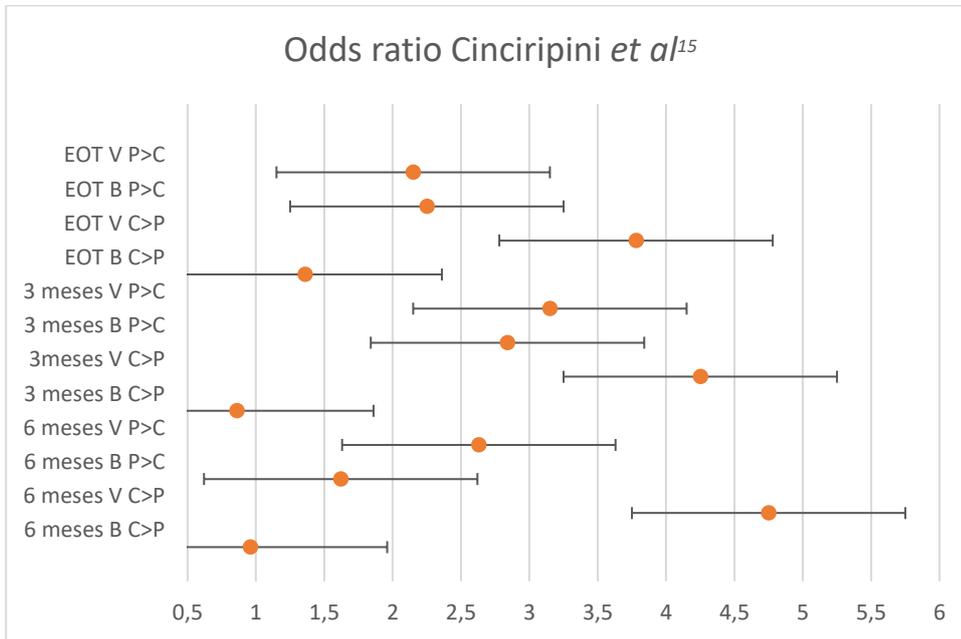


Figura 3 Odds ratio Cinciripini et al<sup>15</sup>

El odds ratio se puede apreciar con el punto de color naranja mientras que las barras que se encuentran a su lado representan el intervalo de confianza. B: Bupropión. C>P: Estimulo cigarrillo>estimulo positivo. EOT: Final del tratamiento. P>C: Estimulo positivo>estimulo cigarrillos. V: Vareniclina.

Por otra parte, en 4 ensayos<sup>15,21-23</sup> no se apreciaron diferencias significativas entre el tratamiento con vareniclina vs bupropión. En el artículo de Cinciripini et al<sup>15</sup> se realizaba una comparación entre la eficacia de la vareniclina y el bupropión en dos situaciones diferentes: cuando los estímulos agradables eran mayores que los de los cigarrillos y cuando los fumadores mostraban mayores estímulos con los cigarrillos que con estímulos agradables. Como se puede apreciar en la Figura 3 en la situación en la que los fumadores reaccionaban más frente a estímulos positivos no se aprecian diferencias significativas entre la vareniclina y el bupropión. Mientras que cuando los fumadores reaccionaban más a cigarrillos que a estímulo positivos sí que existe una diferencia significativa en la eficacia favorable a la vareniclina.

En el segundo ensayo donde no se aprecian diferencias significativas es el de Gray et al<sup>22</sup>. En él se realizó un seguimiento de la cantidad de cigarrillos medios que consumían los pacientes desde la semana previa a comenzar el tratamiento hasta la finalización de este a las 8 semanas y una posterior visita hasta la semana 12. Antes de iniciar el tratamiento los fumadores que iban a ser tratados con vareniclina consumían  $14.1 \pm 6.3$  cigarrillos y tras 12

semanas disminuyó hasta  $0.9\pm 0.8$ . Por su parte los fumadores tratados con bupropión consumían  $15.8\pm 4.4$  mientras que al acabar las 12 semanas de seguimiento el consumo  $7.0\pm 4.4$ . En este caso se pudo apreciar una disminución significativa del número de cigarrillos fumados en ambos casos, siendo los pacientes tratados con vareniclina los que obtuvieron una mayor eficacia en cuanto a la reducción del número de cigarrillos diarios, sin ser esta eficacia significativa con respecto a los pacientes tratados con bupropión.

En el tercer ensayo en el que no se aprecia diferencia significativa entre la vareniclina y el bupropión es el de Hays *et al*<sup>23</sup>. En este artículo para la comparación entre vareniclina y bupropión se realizó a los participantes el cuestionario *Smoking Cessation Quality of life* (SCQoL). Los resultados de este cuestionario indicaron que no existía diferencia clínica en el proceso independientemente del fármaco de elección.

Finalmente, en el ensayo de King *et al*<sup>21</sup> en el cual se compara la vareniclina vs bupropión se concluyó que la diferencia entre los fármacos no era significativa. Se realizó un estudio de farmacogenética en el cual se identificó la existencia de genes asociados con la abstinencia que se relacionan con la eficacia del bupropión, pero no por la vareniclina. La presencia de variantes como rs8109525 en los genes *CYP2B6* se han asociado a una mayor eficacia del bupropión a largo plazo. La variante rs8109525 recientemente ha sido asociada con el número de cigarrillos fumados al día. Además, en el grupo de tratamiento combinado se asoció el gen *CYP2A6* con una mayor eficacia de la terapia combinada.

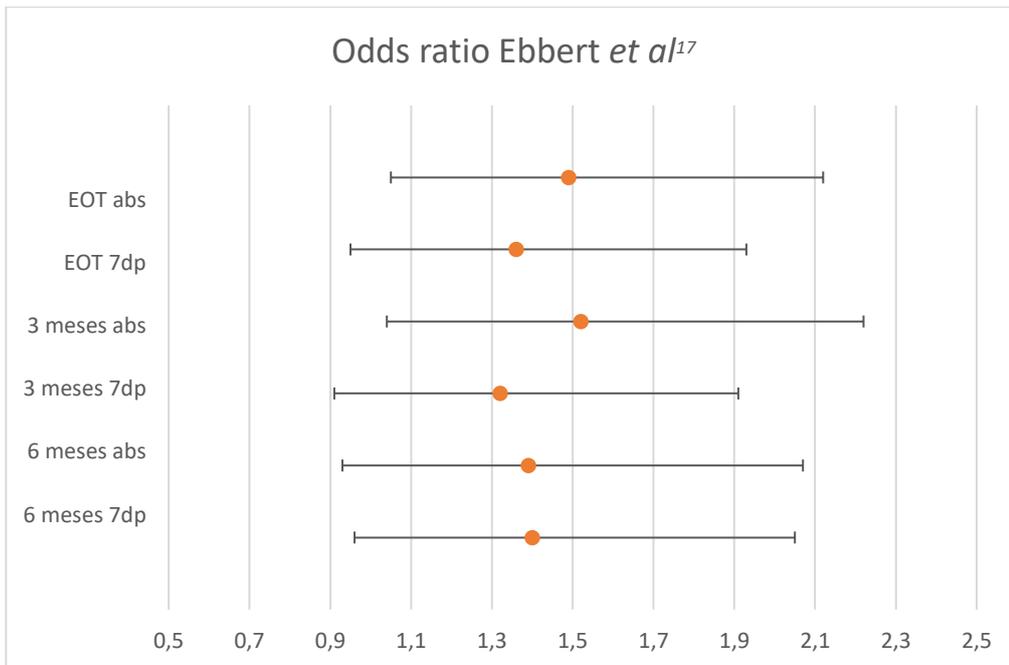


Figura 4 Odds ratio Ebbert et al<sup>17</sup>

El odds ratio se puede apreciar con el punto de color naranja mientras que las barras que se encuentran a su lado representan el intervalo de confianza. 7dp: 7 días de prevalencia. Abs: Abstinencia prolongada. EOT: Final del tratamiento.

De los 10 ensayos clínicos a estudio en 3 de ellos se comparó el tratamiento con ambos fármacos en una terapia combinada frente a un tratamiento de vareniclina + placebo. Así Ebbert et al<sup>17</sup> realizaron un análisis de la eficacia de la combinación de ambos fármacos. Como se puede apreciar en la Figura 4 existe una disminución no significativa de la eficacia en la combinación de ambos fármacos a media que pasan los meses posteriores a la finalización del tratamiento.

En el segundo estudio en el que se valoraba la eficacia de la terapia combinada, Rose et al<sup>18</sup> concluyeron que al final del tratamiento de la vareniclina + bupropión la eficacia es del 39,8% Odds Ratio (OR) 1,89 (IC 1,07-3,35). Interpretaron que la abstinencia para hombres que recibieron la combinación de fármacos es del 50,9% mientras que para los que solo recibieron tratamiento con vareniclina fue del 19,6% siendo esto una diferencia significativa entre ambas terapias. En cuanto a las mujeres no se encontraron diferencias significativas ya que aquellas que recibieron una terapia combinada presentaron una abstinencia del 29,3% mientras que las que recibieron tratamiento con vareniclina 30,6% de abstinencia. Tras el análisis de los 6 meses posteriores la terapia combinada mostró mejores resultados en hombres con una abstinencia del 29% frente al 10,9% de la terapia simple OR 3,36 (IC 1,12-10,06). El efecto del tratamiento de la terapia combinada fue mayor en grandes dependientes con una abstinencia del 29,2% frente al 10% de la terapia simple OR 3,71 (IC 1,46-9,41). Los fumadores que más tabaco consumen también muestran una mejor

respuesta a la terapia combinada manteniendo una abstinencia del 25,4% frente al 13,4% de la terapia simple OR 2,19 (IC 0,90-5,35). Sin embargo, en mujeres no se ha encontrado diferencia significativa entre la terapia combinada 22,4% y la simple 21% OR 1,09 (IC 0,46-2,60).

Rose *et al*<sup>16</sup> en un artículo posterior sobre la eficacia concluyen que la terapia combinada que tiene una eficacia del 66,7% muestra una diferencia significativa sobre la terapia simple 36,4% OR 3,50 (IC 1-12,29).

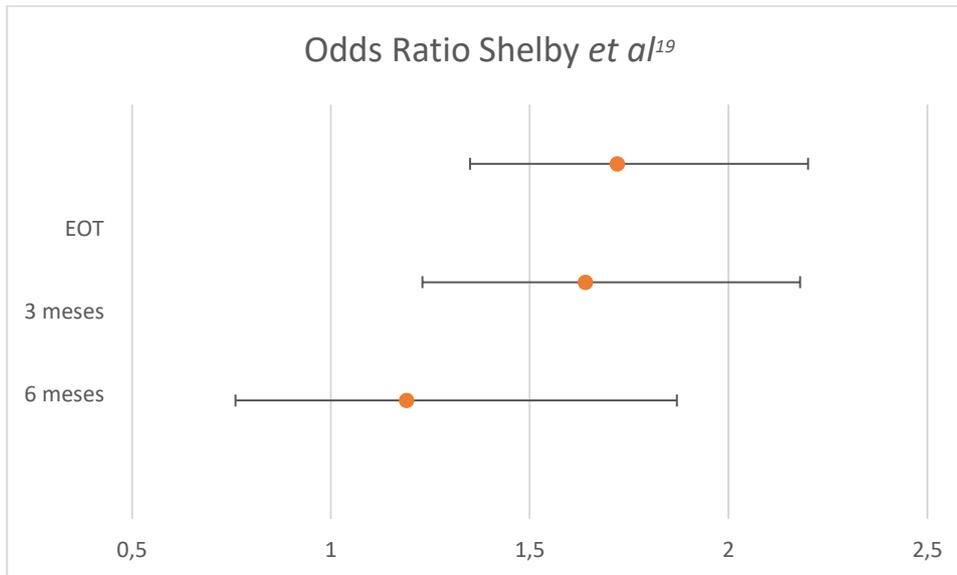


Figura 5 Odds ratio Shelby et al<sup>19</sup>

El odds ratio se puede apreciar con el punto de color naranja mientras que las barras que se encuentran a su lado representan el intervalo de confianza. EOT: Final de tratamiento.

Finalmente, en el artículo de Shelby *et al*<sup>19</sup> se comparó el impacto que supone recibir una cobertura farmacoterapéutica en pacientes motivados para fumar. Para ello se dividieron en dos grupos en el cual uno de ellos recibió los fármacos a coste cero mientras que el otro grupo necesitó costearse los fármacos ellos mismos. El fármaco de elección para la realización de este estudio fue la vareniclina. Concluyendo que existe una diferencia significativa entre ambos grupos favorable al grupo con una cobertura farmacoterapéutica total del tratamiento ya que la eficacia del tratamiento es mayor en el grupo que no tiene que invertir su propio dinero en costearse el tratamiento. En cuanto a la eficacia Shelby *et al* concluyeron que el tratamiento tiene mayor eficacia en la fase final y va perdiendo eficacia en función del paso de los meses posteriores al final del tratamiento como se puede apreciar en la Figura 5.

En resumen, sobre la eficacia de ambos fármacos, se obtuvo un rango de la eficacia de los ensayos donde se realizaba una comparación directa entre la vareniclina y el bupropión

[REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA VARENICLINA VS BUPROPIÓN EN EL ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO](#)

para encontrar un OR medio de ambos fármacos. Por ello se concluye que la vareniclina (OR 2,15-4,7) tiene una mayor eficacia que el bupropión (OR 0,86-2,8) en su comparación directa, sin existir una unanimidad de criterios entre los autores a la hora de definir si la diferencia es clínicamente significativa o no, ya que 4 de los artículos coincidieron en que no existen diferencias significativas entre ambos fármacos<sup>20-23</sup>. En los ensayos que sí afirmaron la existencia de diferencias significativas entre los fármacos<sup>15,24</sup>, la vareniclina fue el fármaco de elección por su mayor eficacia con respecto al bupropión. Uno de los artículos concluyó que la vareniclina era más efectiva ya que su efecto era más prolongado en el tiempo y consigue una abstinencia prolongada con más éxito que el bupropión<sup>15</sup>. Además, se ha demostrado que la combinación de ambas terapias tiene una mayor eficacia que el uso de ambos fármacos por separado. En los ensayos en los que se comparó la combinación de ambas terapias con una monoterapia de vareniclina a la hora de hablar de la eficacia concluyen que una combinación de ambos fármacos es más eficaz que la monoterapia<sup>16-18</sup>. Además, uno de los ensayos analizado destacó que el tratamiento con ambos fármacos en conjunto tiene una mayor eficacia en pacientes más dependientes frente a los que poseen una menor dependencia de la nicotina y presenta una mayor eficacia en hombres que en mujeres<sup>18</sup>. También es importante resaltar el posible papel de la farmacogenética en el tratamiento con estos fármacos ya que en un ensayo se describe la existencia de variante en genes con una mayor eficacia a la hora de lograr la abstinencia en pacientes tratados con bupropión y no con vareniclina<sup>21</sup>. Por último, es interesante el punto de vista del artículo de Shelby *et al*<sup>19</sup> donde se demuestra que si los fármacos se encuentran financiados y no pagados por los propios pacientes la eficacia del tratamiento aumenta.

#### 4.1.3 Reacciones adversas

En todos los artículos a excepción de uno<sup>19</sup> se describieron reacciones adversas. En la mayoría de los ensayos cuando se mencionaban las reacciones adversas de ambos fármacos, no se apreciaba una diferencia significativa en cuanto a gravedad, cantidad o frecuencia de aparición entre ambos fármacos.

La vareniclina fue asociada con náuseas<sup>18,20-22,24</sup> y dolor de pecho<sup>20</sup> como reacciones adversas más frecuentes, sin ser ninguna grave. Por parte del bupropión se vinculó más con diarrea<sup>20</sup>, problemas para conciliar el sueño<sup>22,24</sup>, ansiedad y síntomas de depresión<sup>17</sup> sin ser ninguna reacciones significativas o graves. Uno de los ensayos<sup>23</sup> advertía acerca de unos efectos adversos inespecíficos que guardaban relación con el tratamiento con

bupropión. En cuanto a las reacciones adversas graves generales en la terapia de combinación de ambos fármacos se destacaron reacciones alérgicas<sup>16</sup>, debilidad muscular<sup>19</sup>, hipercalemia<sup>19</sup> e insuficiencia renal<sup>18</sup>.

Por otra parte, se debe destacar el aumento de peso como una reacción adversa, aunque no puede ser atribuida al tratamiento farmacológico, si no como una consecuencia del proceso de deshabitación tabáquica. En un ensayo se comentó que el aumento de peso es menor en la combinación de vareniclina y bupropión con respecto al uso de monoterapia<sup>15</sup>.

#### 4.1.4 Abandono

El abandono del tratamiento era otra variable de estudio dentro de cada ensayo, en todos los ensayos se comentó la existencia de pérdida de pacientes a lo largo del tratamiento, pero no en todos se dan cifras concretas de cuantas personas abandonaron el tratamiento. En 4 ensayos<sup>17-20</sup> se especificaron el número de participantes que abandonaron, en el ensayo de Ebbert *et al*<sup>17</sup> el abandono fue del 37%, mientras que en el artículo de Rose *et al*<sup>18</sup> fue del 35%, por otro lado en el ensayo de Shelby *et al*<sup>19</sup> el abandono fue del 10% siendo el más bajo de los artículos donde se especifica el abandono, finalmente en el ensayo de Cinciripini *et al*<sup>20</sup> se mostró una tasa de abandono del 14%. Se concluyó que la mayoría de las personas que abandonaron el tratamiento en los diferentes ensayos lo hicieron por voluntad propia sin que el uso de los fármacos tuviese relación alguna con su motivo de abandono. Es cierto también que en algún caso debido a una interferencia farmacológica o a alguna reacción adversa grave se debió abandonar el tratamiento a causa de los fármacos a estudio

## 5. Discusión:

En esta revisión bibliográfica se ha analizado la eficacia de dos tratamientos para la deshabitación tabáquica como son la vareniclina y el bupropión. Para ello se han analizado 10 ensayos clínicos publicados en revistas de un elevado nivel de calidad. Tras la realización del análisis se obtuvo como resultado que la vareniclina y el bupropión aumentan el porcentaje de éxito de las NRT.

Los ensayos analizados donde se comparan la eficacia de la vareniclina con el bupropión concluyeron que la vareniclina no tenía una eficacia significativamente mayor que el bupropión ya que no existe un acuerdo total por parte de los autores. De los 10 ensayos que se revisaron, 6 de ellos tratan sobre la comparación directa entre la vareniclina y el

bupropión. Según 4 ensayos<sup>15,21-23</sup> la diferencia no es clínicamente significativa mientras que 2<sup>15,24</sup> afirman que sí. Esta última afirmación viene secundada por la literatura previamente consultada<sup>25,26</sup> en la cual se da a la vareniclina como el fármaco de elección por su mayor eficacia respecto al bupropión.

Además, se comparó el uso de ambas terapias conjuntamente en 3<sup>20,22,23</sup> ensayos. En estos 3 ensayos se obtuvo como resultado que la combinación de ambos fármacos aumenta la eficacia en relación con una monoterapia con vareniclina, lo cual coincide con la revisión realizada por Vogeler *et al*<sup>25</sup> en la que se concluyó que la combinación de ambos fármacos mostraba una mayor efectividad que una monoterapia.

Es importante resaltar que existen diferentes factores a la hora de modificar la eficacia de estos fármacos, uno de los principales es la dependencia de la nicotina. La dependencia se mide con el test de Fagestrom, el cual se realizó a los participantes de todos los ensayos<sup>15-24</sup> analizados previo inicio del tratamiento. Según uno de los ensayos analizados en nuestros resultados<sup>21</sup>, cuanto mayor es la dependencia que tienen los fumadores sobre la nicotina mayor es el efecto que tienen estos fármacos sobre ellos, lo cual coincide con una revisión consultada para la comprobación de nuestros resultados<sup>25</sup>. La combinación de terapias tiene una mayor eficacia cuanto mayor es la dependencia del paciente de la nicotina, lo cual concuerda con una revisión consultada para la comparación de resultados<sup>27</sup>. En los pacientes con menor dependencia la diferencia entre la monoterapia y la combinación de ambos fármacos es menor.

Otros factores que pueden influir en la eficacia del tratamiento es el sexo, la predisposición a dejar de fumar y la genética, entre otros factores. Por lo general los hombres suelen ser las personas con mayor dependencia a la nicotina por ello se asocia el género masculino con mejores resultados de eficacia como se puede apreciar en Rose *et al*<sup>18</sup>, donde concluyeron que la eficacia del tratamiento en hombres era del 50,9% mientras que en mujeres se reducía hasta un 19,6%. Un estudio que debería realizarse sería la eficacia concreta de estos fármacos en mujeres, ya que en hombres existe una diferencia significativa entre el uso de una monoterapia y una combinación de ambos fármacos. Mientras que en mujeres no se destaca la existencia de esta diferencia y con la evolución que está llevando a cabo la población fumadora aumentando más las mujeres fumadoras que los hombres sería interesante descubrir por qué no aumenta la eficacia de la combinación de terapias en mujeres. También sería de interés conocer la eficacia de este

tipo de fármacos en población con patologías psicológicas, aun que ya existen artículos que tratan el tema<sup>28,29</sup> sería de gran ayuda profundizar en las consecuencias que puede tener el uso de estos fármacos en este tipo de pacientes. Según Peckham *et al*<sup>29</sup> los pacientes con problemas mentales son asociados al hábito tabáquico en mayor cantidad que el resto de población sin este tipo de patologías.

Además, la predisposición que tienen los fumadores para dejar de fumar es un factor fundamental, ya que esto aumenta los índices de abstinencia y las probabilidades de éxito en el uso de este tipo de terapias. La vareniclina es el fármaco que mejor funciona en los fumadores con menor predisposición<sup>30</sup>. Por lo tanto, para realizar una estimación de la predisposición que puede tener el paciente a la hora de comenzar el tratamiento existen encuestas con las que se determina en qué fase se encuentra el paciente, (precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento) estas encuestas no fueron realizadas en ninguno de los ensayos a estudio. Además de la predisposición es interesante conocer que los tratamientos tienen una mayor eficacia en pacientes que no tienen que costearse el tratamiento, como queda reflejado en el ensayo de Shelby *et al*<sup>19</sup>, donde se concluyó que la vareniclina mostraba mejores resultados en pacientes que recibían tratamiento a coste cero, por lo que en España la eficacia del uso de estos tratamientos debería ser mayor que en otros países ya que estos tratamientos se encuentran financiados por el SNS.

Por último, sería interesante destacar la presencia de variantes genéticas que se han visto asociadas con un aumento de la abstinencia con el tratamiento farmacológico en concordancia con una revisión consultada<sup>31</sup>. En ella se habla de varios genes siendo uno de ellos el gen *CYP2A6*, y su variante rs8109525 la cual aparece en nuestros resultados<sup>21</sup>. Otros genes que aparecen en esta revisión son *CHRNA5-A3-B4* con sus variantes rs1051730 y rs588765 asociadas con un aumento de eficacia con las terapias sustitutivas de la nicotina. El gen *DBH* y su variante rs3025343 aumentan también la abstinencia en el tratamiento con placebo. El gen *CHRNA4* y su variante rs2273500 aumentan la abstinencia en el uso de cualquier tipo de terapia antitabaco. Además, existen 4 genes que son candidatos basados en estudios de asociación farmacológica como son: *COMT*, *DRD2*, *DRD4* y *CYP2B6*. Por lo tanto, sería importante continuar por esta línea de investigación para concretar más en el papel que pueden tener ciertas variantes genéticas a la hora de la eficacia de los distintos tratamientos farmacológicos para la deshabituación tabáquica.

Con respecto a las reacciones adversas provocadas por los tratamientos, en su mayoría carecen de reacciones adversas clínicamente significativas, ya que algunos de los efectos adversos no se encuentran directamente relacionados con el tratamiento y los que sí lo están no son graves. Se concluyó que el uso combinado de la vareniclina y el bupropión no aumenta las reacciones adversas posibles causadas por la monoterapia concordando con la literatura consultada<sup>25,32</sup> donde se destaca la no existencia de reacciones adversas adicionales por el uso combinado de ambos fármacos. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se asociaron las náuseas con el tratamiento con vareniclina. La revisión de Thomas *et al*<sup>33</sup> acerca de las reacciones adversas por el tratamiento con vareniclina concluye que no existe riesgo de ideaciones suicidas ni depresión, los efectos secundarios más comunes son las náuseas, insomnio y fatiga. Mientras que en los pacientes que fueron tratados con bupropión el insomnio fue la reacción adversa más frecuente. Una reacción relevante a destacar es el aumento de peso, siendo menor con el uso combinado de ambos fármacos que en monoterapia. Este efecto no se puede asociar directamente a los fármacos ya que puede ser una reacción provocada por el propio cuerpo en el proceso de deshabitación y no se ha demostrado que tenga relación con uso de estas terapias farmacológicas.

Es importante resaltar que estos tratamientos para la deshabitación tabáquica deben ser conocidos y controlados por el personal enfermero y más si cabe en especial por la enfermería comunitaria, ya que como profesionales de la salud nuestro deber es ayudar a nuestros pacientes a que mantengan una vida sana sin hábitos tóxicos como es el tabaco. Por este motivo es importante conocer estos novedosos fármacos tanto su modo de empleo como sus posibles reacciones adversas para poder acompañar a nuestros pacientes en su camino hacia la deshabitación y generar un vínculo de confianza con ellos advirtiéndoles previamente y con conocimiento de los beneficios y complicaciones potenciales que tienen estos tratamientos.

## 5.1 Limitaciones

Algunas de las limitaciones que nos hemos encontrado a la hora de elaborar esta revisión se exponen a continuación:

- No existe un acuerdo total entre los ensayos a la hora de determinar la eficacia de los fármacos, por ello sería conveniente continuar con nuevas investigaciones que aporten datos para aclarar estas dudas.

- Con respecto a la población de estudio los ensayos se centran en pacientes sin patologías previas, existen algunos ensayos centrados en patologías específicas, pero sería interesante aumentar la investigación sobre este tipo de fármacos en personas con patologías asociadas.
- No se conocen datos de eficacia ni de posibles reacciones adversas en pacientes con antecedentes de problemas mentales.

## 5.2 Implicación en la práctica

Como hemos podido ver anteriormente, el tabaco es responsable de muchas muertes y de causar enfermedades tanto a adultos como a niños, por ello es importante reducir el número de fumadores. Esta es una tarea difícil, la cual en la mayoría de las veces requiere de apoyo. Nosotros como enfermeros debemos conocer a nuestros pacientes y prestarles todo el apoyo que necesiten junto con las opciones que tienen para dejar de fumar. Por ello es importante para nuestra labor el tener conocimiento de los tratamientos más innovadores para poder ofrecérselos a nuestros pacientes, siguiendo con ellos el proceso para conseguir una mayor eficacia. Si conseguimos concienciar a la sociedad sobre este problema y demostrarles que existe una solución la cual nos beneficiaría a todos conseguiríamos reducir la mortalidad de nuestro país, el gasto económico que se realiza a causa de enfermedades asociadas con el tabaco y aumentaríamos la esperanza de vida de nuestra sociedad

## 6. Conclusiones

Tras la realización de este TFG y tras los resultados conseguidos, podemos concluir que:

1. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vareniclina (OR 2,15-4,7) como del bupropión (OR 0,86-2,84), llegando a la conclusión de que su uso aumenta significativamente las probabilidades de éxito en la deshabituación tabáquica con respecto a las NRT.
2. En la comparación entre la vareniclina y el bupropión con respecto de su eficacia la vareniclina es el fármaco con mayor eficacia sobre todo a largo plazo.
3. La combinación de la vareniclina y el bupropión obtiene mejores resultados que cualquiera de ellos por separado.
4. La eficacia es mayor en hombres y cuanto mayor dependencia de la nicotina presenta el paciente.
5. La vareniclina aumenta su eficacia si los pacientes no tienen que costearse el tratamiento.

6. Existen determinados genes como el *CYP2B6* y variantes genéticas como la rs8109525 asociadas con un aumento de la eficacia para el tratamiento con vareniclina, bupropión y combinación de terapias.
7. No se han encontrado graves reacciones adversas en el tratamiento con estos fármacos. Se destaca como evento adverso más frecuente las náuseas en el tratamiento con vareniclina, mientras que en el tratamiento con bupropión es el insomnio.
8. Existe un aumento de peso en los pacientes que reciben el tratamiento que no se puede relacionar directamente con el tratamiento. Se ha demostrado que este aumento es menor en la combinación de terapias.
9. Se debe continuar con la investigación para aumentar la eficacia de los fármacos y seguir adaptándolos a los nuevos cambios que surjan en relación con la población que consume tabaco.

## 7. Bibliografía

1. Tabaco OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Accessed Mar 21, 2020.
2. Informe OMS sobre la epidemia global de tabaquismo 2019. Casa de Velázquez; 2019. <http://books.openedition.org/cvz/7671>.
3. Informe del comité nacional para la prevención del tabaquismo. Evaluación del Control del Tabaquismo sobre los costes empresariales y sanitarios. 2009;1-59.
4. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. Smoking cessation treatments: Current psychological and pharmacological options. *Rev Invest Clin*. 2019;71(1):7-16. Accessed May 15, 2020. doi: 10.24875/RIC.18002629.
5. Tabaquismo y cáncer en España. AECC. web site. <https://www.aecc.es/sites/default/files/contentfile/Informatabaquisimocancer20182.pdf>. Updated 2018 Accessed Mar 21, 2020.
6. Organización Mundial de la Salud. (2019). El tabaco y el cuerpo humano. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324847>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
7. Perjuicios por fumar cigarrillos y beneficios para la salud al dejar el hábito NIH. Instituto Nacional del Cáncer Web site. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/tabaco/hoja-informativa-dejar-de-fumar>. Updated 2018. Accessed Mar 21, 2020.

8. Banderali G, Martelli A, Landi M, *et al.* Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: A descriptive review. *Journal of translational medicine*. 2015;13(1):327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472248>. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y.
9. Fumador pasivo. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/prevencion/no-fumes/riesgos-asociados/fumador-pasivo>. Accessed Mar 22, 2020.
10. Terapia de reemplazo de nicotina para tratar el tabaquismo ACS. <https://www.cancer.org/es/saludable/mantengase-alejado-del-tabaco/guia-para-dejar-de-fumar/terapia-de-reemplazo-de-nicotina.html>. Accessed Mar 22, 2020.
11. Efectividad de diferentes formas de terapia de reemplazo de nicotina para ayudar a las personas a dejar de fumar. <https://es.cochrane.org/es/news/efectividad-de-diferentes-formas-de-terapia-de-reemplazo-de-nicotina-para-ayudar-las-personas>. Accessed Mar 21, 2020.
12. FICHA TECNICA CHAMPIX 0,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [cited 15 May 2020]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/06360001/FT\\_06360001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/06360001/FT_06360001.html).
13. FICHA TECNICA BUPROPION SANDOZ 150 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA EFG [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [cited 15 May 2020]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79848/FT\\_79848.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79848/FT_79848.html).
14. Cals JW, van Amelsvoort, Ludovic G. P. M, Kotz D, Spigt MG. CONSORT 2010 Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(6):579-582.

15. Cinciripini PM, Green CE, Robinson JD, *et al.* Benefits of varenicline vs. bupropion for smoking cessation: A bayesian analysis of the interaction of reward sensitivity and treatment. *Psychopharmacology*. 2017;234(11):1769-1779. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01443616/full>. doi: 10.1007/s00213-017-4580-2.
16. Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. *Nicotine & tobacco research*. 2017;19(8):999-1002. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01403923/full>. doi: 10.1093/ntr/ntw283.
17. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, *et al.* Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: A randomized trial. *JAMA*. 2014;311(2):155-163. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00921055/full>. doi: 10.1001/jama.2013.283185.
18. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *American journal of psychiatry*. 2014;171(11):1199-1205. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01021652/full>. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
19. Selby P, Brosky G, Oh P, Raymond V, Arteaga C, Ranger S. A pragmatic, randomized, controlled study evaluating the impact of access to smoking cessation pharmacotherapy coverage on the proportion of successful quitters in a canadian population of smokers motivated to quit (ACCESSATION). *BMC Public Health*. 2014;14:433.

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01081608/full>. doi: 10.1186/1471-2458-14-433.
20. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, *et al*. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA psychiatry*. 2013;70(5):522-533.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00863881/full>. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
21. King DP, Paciga S, Pickering E, *et al*. Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):641-650.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00814658/full>. doi: 10.1038/npp.2011.232.
22. Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: A randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine & tobacco research*. 2012;14(2):234-239.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00830824/full>. doi: 10.1093/ntr/ntr130.
23. Hays JT, Croghan IT, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG. Changes in health-related quality of life with smoking cessation treatment. *European journal of public health*. 2012;22(2):224-229. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00831034/full>. doi: 10.1093/eurpub/ckq137.

24. Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research*. 2009;11(3):234-239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246427>. doi: 10.1093/ntr/ntn031.
25. Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: A systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42(2):129-139. Accessed Apr 20, 2020. doi: 10.3109/00952990.2015.1117480.
26. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014;109(9):1414-1425. Accessed Apr 30, 2020. doi: 10.1111/add.12633.
27. shah sD, wilken LA, winkler sR, Lin s. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2008;48(5):659-664. <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2008.07063>. doi: 10.1331/JAPhA.2008.07063.
28. Wu Q, Gilbody S, Peckham E, Brabyn S, Parrott S. Varenicline for smoking cessation and reduction in people with severe mental illnesses: Systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2016;111(9):1554-1567. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(smoking%20cessation\)%20AND%20\(varenicline\)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(smoking%20cessation)%20AND%20(varenicline)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=6). Accessed Jun 7, 2020. doi: 10.1111/add.13415.
29. Peckham E, Brabyn S, Cook L, Tew G, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental ill health: What works? an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):252.

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(smoking%20cessation\)%20AND%20\(varenicline\)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(smoking%20cessation)%20AND%20(varenicline)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=6). Accessed Jun 7, 2020. doi: 10.1186/s12888-017-1419-7.

30. Wu L, Sun S, He Y, Zeng J. Effect of smoking reduction therapy on smoking cessation for smokers without an intention to quit: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(9):10235-10253. Accessed Apr 21, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120910235>.

31. Salloum NC, Buchalter EL, Chanani S, *et al*. From genes to treatments: A systematic review of the pharmacogenetics in smoking cessation. *Pharmacogenomics*. 2018;19(10):861-871. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2018-0023>. doi: 10.2217/pgs-2018-0023.

32. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: A systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2006;6(1):300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156479>. doi: 10.1186/1471-2458-6-300.

33. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1109. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(Varenicline%5BTitle%2FAbstract%5D\)%20AND%20\(adverse%20events%5BTitle%2FAbstract%5D\)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(Varenicline%5BTitle%2FAbstract%5D)%20AND%20(adverse%20events%5BTitle%2FAbstract%5D)&sort=&filter=pubt.systematicreviews&pos=1). Accessed Jun 7, 2020. doi: 10.1136/bmj.h1109.

## 8. Anexos

### 8.1 Anexo I: Check-list consort 2010.



**CONSORT 2010** lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado \*

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
<b>Título y resumen</b>			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	
<b>Introducción</b>			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
<b>Métodos</b>			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<b>Aleatorización:</b>			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados
<b>Resultados</b>		
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")
<b>Discusión</b>		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
<b>Otra información</b>		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

\* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

## 8.2 Anexo II: Resultado de búsqueda y selección de artículos originales.

REFERENCIA	INCLUSIÓN	MOTIVO
Ferguson SG, Shiffman S. The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. <i>J Subst Abuse Treat</i> 2009;36(3):235-243.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
Weinsier ST. Integrating results from smoking cessation drug research and development into clinical occupational health practice. <i>AAOHN J</i> 2011;59(2):69-76.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
Iliceto P, Fino E, Pasquariello S, D'Angelo Di Paola, M. E., Enea D. Predictors of success in smoking cessation among Italian adults motivated to quit. <i>J Subst Abuse Treat</i> 2013;44(5):534-540.	NO	Descartado por resumen, no menciona los fármacos a estudio.
Kolade FM. Tennessee health plan tobacco cessation coverage. <i>Public Health Nursing</i> 2014;31(1):28-35.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
(5) Wippold R, Karam-Hage M, Blalock J, Cinciripini P. Selection of optimal tobacco cessation medication treatment in patients with cancer. <i>Clin J Oncol Nurs</i> 2015;19(2):170-176.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
Hong AS, Elrashidi MY, Schroeder DR, Ebbert JO. Depressive symptoms among patients receiving varenicline and bupropion for smoking cessation. <i>J Subst Abuse Treat</i> 2015;52:78-81.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio

de Abajo Larriba, A. B., Díaz Rodríguez Á, González-Gallego J, Méndez Rodríguez E, Álvarez Álvarez MJ, Capón Álvarez J, et al. Diagnosis and treatment of smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. ADEPOCLE study. <i>Nutricion Hospitalaria</i> 2016;33(4):954-961.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
Melzer AC, Feemster LC, Collins MP, Au DH. Utilization and effectiveness of pharmacotherapy for Tobacco use following admission for exacerbation of COPD. <i>Journal of Hospital Medicine</i> 2016;11(4):257-263.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
Mayoral RG, González FJ, Ruiz JC, Crespo MG, Molina AT, López PJT, et al. Effectiveness of antismoking drug treatment in patients with psychiatric comorbidity compared with patients without this comorbidity. <i>J Egypt Public Health Assoc</i> 2017;92(2):61-67.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
Okoli CTC, El-Mallakh P, Seng S. Which Types of Tobacco Treatment Interventions Work for People with Schizophrenia? Provider and Mental Health Consumer Perspectives. <i>Issues Ment Health Nurs</i> 2019;40(10):870-879.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
Cinciripini PM, Green CE, Robinson JD, Karam-Hage M, Engelmann JM, Minnix JA, et al. Benefits of varenicline vs. bupropion for smoking cessation: a Bayesian analysis of the interaction of reward sensitivity and treatment. <i>Psychopharmacology</i> 2017;234(11):1769-1779.	SÍ	Cumple criterios de selección.
Evins AE, Benowitz NL, West R, Russ C, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric Safety and Efficacy of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers With Psychotic, Anxiety, and Mood Disorders in the EAGLES Trial. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2019;39(2):108-116.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.

<p>Hajek P, Lewis S, Munafo M, Lindson N, Coleman T, Aveyard P. Mediators of the effect of nicotine pre-treatment on quitting smoking. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> 2018;113(12):2280-2289.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
<p>Versace F, Stevens EM, Robinson JD, Cui Y, Dewese MM, Engelmann JM, et al. Brain Responses to Cigarette-Related and Emotional Images in Smokers During Smoking Cessation: no Effect of Varenicline or Bupropion on the Late Positive Potential. <i>Nicotine &amp; tobacco research</i> 2019;21(2):234-240.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
<p>Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. <i>JAMA</i> 2014;311(2):155-163.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección
<p>Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. <i>JAMA psychiatry</i> 2013;70(5):522-533.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección
<p>Selby P, Brosky G, Oh P, Raymond V, Arteaga C, Ranger S. A pragmatic, randomized, controlled study evaluating the impact of access to smoking cessation pharmacotherapy coverage on the proportion of successful quitters in a Canadian population of smokers motivated to quit (ACCESSATION). <i>BMC Public Health</i> 2014;14:433.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección.
<p>West R, Evins AE, Benowitz NL, Russ C, McRae T, Lawrence D, et al. Factors associated with the efficacy of smoking cessation treatments and predictors of smoking abstinence in EAGLES. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> 2018;113(8):1507-1516.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.

<p>Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. American journal of psychiatry 2013;170(8):860-867.</p>	NO	Descartado por resumen, no trata sobre los fármacos a estudio.
<p>Gonzales D, Jorenby DE, Brandon TH, Arteaga C, Lee TC. Immediate versus delayed quitting and rates of relapse among smokers treated successfully with varenicline, bupropion SR or placebo. Addiction (Abingdon, England) 2010;105(11):2002-2013.</p>	NO	Descartado por texto completo.
<p>Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB, et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. American journal of health behavior 2008;32(6):664-675.</p>	NO	No cumple los criterios de inclusión.
<p>Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet (london, england) 2016;387(10037):2507-2520.</p>	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
<p>Choi WS, Faseru B, Beebe LA, Greiner AK, Yeh HW, Shireman TI, et al. Culturally-tailored smoking cessation for American Indians: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2011;12:126.</p>	NO	Descartado por resumen, no trata sobre los fármacos a estudio.
<p>(24) Rose JE, Behm FM. Combination Varenicline/Bupropion Treatment Benefits Highly Dependent Smokers in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. Nicotine &amp; tobacco research 2017;19(8):999-1002.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección.
<p>Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. American journal of psychiatry 2014;171(11):1199-1205.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección.

<p>Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA internal medicine</i> 2018;178(5):622-631.</p>	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
<p>Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2006;296(1):47-55.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio. No cumple los criterios de inclusión.
<p>Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist. <i>Journal of cardiovascular nursing</i> 2006;21(6):433-436.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio. No cumple los criterios de inclusión
<p>Pozzi P, Munarini E, Bravi F, Rossi M, La Vecchia C, Boffi R, et al. A combined smoking cessation intervention within a lung cancer screening trial: a pilot observational study. <i>Tumori</i> 2015;101(3):306-311.</p>	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
<p>Ramon JM, Nerin I, Comino A, Pinet C, Abella F, Carreras JM, et al. A multicentre randomized trial of combined individual and telephone counselling for smoking cessation. <i>Preventive medicine</i> 2013;57(3):183-188.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
<p>Cui Y, Engelmann JM, Xian J, Minnix JA, Lam CY, Karam-Hage M, et al. Pharmacological intervention and abstinence in smokers undergoing cessation treatment: a psychophysiological study. <i>International journal of psychophysiology</i> 2018;123:25-34.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema de estudio.
<p>Jackson KC, Nahoopii R, Said Q, Dirani R, Brixner D. An employer-based cost-benefit analysis of a novel pharmacotherapy agent for smoking cessation. <i>Journal of occupational and environmental medicine</i> 2007;49(4):453-460.</p>	NO	Descartado por no cumplir los criterios de inclusión.

Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. Archives of internal medicine 2006;166(15):1561-1568.	NO	Descartado por no cumplir los criterios de inclusión.
King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV, et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. Neuropsychopharmacology 2012;37(3):641-650.	SÍ	Cumple los criterios de selección.
Ashare RL, McKee SA. Effects of varenicline and bupropion on cognitive processes among nicotine-deprived smokers. Experimental and clinical psychopharmacology 2012;20(1):63-70.	NO	Descartado por texto completo
Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. Nicotine & tobacco research 2012;14(2):234-239.	SÍ	Cumple los criterios de selección.
Cropsey KL, Jardin BF, Burkholder GA, Clark CB, Raper JL, Saag MS. An Algorithm Approach to Determining Smoking Cessation Treatment for Persons Living With HIV/AIDS: results of a Pilot Trial. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2015;69(3):291-298.	NO	Descartado por título, específico para una enfermedad.
Bergen AW, Javitz HS, Krasnow R, Nishita D, Michel M, Conti DV, et al. Nicotinic acetylcholine receptor variation and response to smoking cessation therapies. Pharmacogenetics and genomics 2013;23(2):94-103.	NO	Descartado por texto completo.
Hays JT, Croghan IT, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakina AG. Changes in health-related quality of life with smoking cessation treatment. Eur J Public Health 2012 Apr;22(2):224-229.	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema a estudio.
Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. Nicotine Tob Res 2009 Mar;11(3):234-239.	SÍ	Cumple los criterios de selección.

<p>Selby P, Hussain S, Voci S, Zawertailo L. Empowering smokers with a web-assisted tobacco intervention to use prescription smoking cessation medications: a feasibility trial. <i>Implement Sci</i> 2015 Oct 01;10:139.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema a estudio.
<p>Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. <i>JAMA</i> 2014 Jan 08;311(2):155-163.</p>	Sí	Cumple los criterios de selección.
<p>Hays JT, Leischow SJ, Lawrence D, Lee TC. Adherence to treatment for tobacco dependence: association with smoking abstinence and predictors of adherence. <i>Nicotine Tob Res</i> 2010 Jun;12(6):574-581.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema a estudio.
<p>Hajek P, Lewis S, Munafo M, Lindson N, Coleman T, Aveyard P, et al. Mediators of the effect of nicotine pre-treatment on quitting smoking. <i>Addiction</i> 2018 12;113(12):2280-2289.</p>	NO	Descartado por título, no se ajusta al tema a estudio.