GESTIÓN DOCUMENTAL

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo

Carlos Rábade-Castedo[1], José Ignacio de Granda-Orive[2,3], Juan Antonio Riesco-Miranda[4,5,6], Eva De Higes-Martínez[7,8], Ángela Ramos-Pinedo[7,8], Eva Cabrera-César[9], Jaime Signes-Costa Miñana[10,11], Marcos García Rueda[12,] Esther Pastor-Esplá[13], Carlos A. Jiménez-Ruiz[14]

1. Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, Spain
2. Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de octubre Madrid, Spain
3. Universidad Complutense, Madrid, Spain
4. Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cáceres, Cáceres, Spain
5. Centro de Investigación en Red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain
6. Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Spain
7. Unidad de Neumología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Spain
8. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain
9. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain
10. Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain
11. Instituto de Investigación Sanitaria de Valencia (INCLIVA), Valencia, Spain
12. Servicio de Neumología, Hospital Carlos Haya de Málaga, Málaga, Spain
13. Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, Spain
14. Unidad Especializada en Tabaquismo de la Comunidad de Madrid, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

OCTUBRE 2023

Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo

Carlos Rábade-Castedo[1], José Ignacio de Granda-Orive[2,3], Juan Antonio Riesco-Miranda[4,5,6], Eva De Higes-Martínez[7,8], Ángela Ramos-Pinedo[7,8], Eva Cabrera-César[9], Jaime Signes-Costa Miñana[10,11], Marcos García Rueda[12,] Esther Pastor-Esplá[13], Carlos A. Jiménez-Ruiz[14]

1. Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, Spain
2. Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de octubre Madrid, Spain
3. Universidad Complutense, Madrid, Spain
4. Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cáceres, Cáceres, Spain
5. Centro de Investigación en Red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain
6. Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Spain
7. Unidad de Neumología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Spain
8. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain
9. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain
10. Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain
11. Instituto de Investigación Sanitaria de Valencia (INCLIVA), Valencia, Spain
12. Servicio de Neumología, Hospital Carlos Haya de Málaga, Málaga, Spain
13. Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, Spain
14. Unidad Especializada en Tabaquismo de la Comunidad de Madrid, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Resumen

Introducción: Existen múltiples revisiones sistemáticas y metanálisis sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos contra la dependencia nicotínica. Sin embargo, existen pocas guías que permitan responder a las preguntas más frecuentes que se hace un clínico que trata un fumador. Por ello, el objetivo de este documento es facilitar al médico la elección del fármaco más óptimo para tratar el tabaquismo. **Material y métodos:** Se formulan 12 preguntas PICO a partir de una pregunta PICO GLOBAL: "Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del tabaquismo". Se realiza una revisión sistemática para responder a cada una de las preguntas y se dictan unas recomendaciones. Se utilizó el sistema GRADE (Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation) para calificar la certeza de los efectos estimados y la fuerza de las recomendaciones. **Resultados:** Vareniclina, terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión y citisina son más eficaces que placebo. Vareniclina y terapia combinada de nicotina (TSN combinada) son superiores al resto de las terapias farmacológicas. En fumadores con alta dependencia se recomienda combinación de fármacos siendo más eficaces aquellas asociaciones que contienen vareniclina. Otras estrategias de optimización de menor eficacia consisten en aumentar las dosis de fármacos, la duración o retratar con vareniclina. En poblaciones especiales (enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares o patología psiquiátrica) se recomienda como primera opción vareniclina o TSN combinada. En hospitalizados, el tratamiento de elección es la TSN combinada. En mujeres embarazadas está indicado priorizar el tratamiento conductual y posteriormente añadir TSN prefiriendo formas rápidas que lentas. La financiación de los tratamientos del tabaquismo incrementa el número de fumadores que abandona el consumo de tabaco a nivel poblacional. No existe evidencia científica de la eficacia del tratamiento farmacológico del tabaquismo en adolescentes. **Conclusiones:** Las respuestas a las 12 preguntas planteadas permiten extraer unas recomendaciones y algoritmos de tratamiento farmacológico del tabaquismo que faciliten la actividad asistencial al clínico.

Palabras clave: Tabaco. Dependencia al tabaco. Tratamiento. Cesación

Abstract

Introduction: There are multiple systematic reviews and meta-analyses on the efficacy and safety of pharmacological treatments against nicotine dependence. However, there are few guides that allow answering the most frequent questions asked by a clinician who treats a smoker. For this reason, the objectives of this document are to help physicians choose the most optimal drug to treat smoking. **Material and methods:** 12 PICO questions were formulated based on a PICO GLOBAL question: Efficacy and safety of drug treatment for tobacco use. A systematic review of each of the questions and some recommendations for each of them is carried out. The GRADE (Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation) system was used to rate the certainty of the estimated effects and the strength of the recommendations. **Results:** Varenicline, nicotine replacement therapy (NST), bupropion and cytisine are more effective than placebo, demonstrating superiority. Varenicline, combined NRT, and cytisine are superior to other drug therapies. In highly dependent smokers, a combination of drugs is recommended, with associations containing varenicline being more effective. Other less effective optimization strategies consist of increasing drug doses, duration, or re-treating with varenicline. In special populations (chronic respiratory diseases,

cardiovascular diseases or psychiatric pathology) varenicline or combined nicotine replacement therapy is recommended as the first option. In hospitalized patients, combined nicotine replacement therapy is recommended as the treatment of choice. In pregnant women, it is indicated to prioritize behavioral treatment and subsequently NRT, preferring fast rather than slow forms. Funded drugs are more effective at the population level. There is no scientific evidence for the pharmacological treatment of smoking in adolescents. **Conclusions:** The answers to the 12 questions posed make it possible to extract some recommendations and algorithms for the pharmacological treatment of smoking that facilitate clinical care activity.

Keywords: Tobacco. Tobacco dependence. Treatment. Cessation

Introducción

El tabaquismo es una enfermedad adictiva y crónica con un alto impacto poblacional y como tal, exige un tratamiento, basado en los fármacos contra la dependencia a la nicotina y asesoramiento psicológico, triplicándose así las posibilidades de cesación tabáquica (1,2). En un trabajo publicado recientemente se evidencia que la puesta en marcha de ambos tratamientos conduciría a una reducción de la mortalidad para el año 2050 de 180 millones de personas. Es decir, disponer de tratamientos eficaces y seguros del tabaquismo es una de las medidas más potentes para controlar la mortalidad por esta enfermedad (3).

Por ello, una de las responsabilidades éticas de las sociedades científicas es dar al profesional sanitario las mejores herramientas a través de guías y consensos para que este pueda ofrecer la mejor asistencia al paciente fumador.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) elaboró 2 documentos de recomendaciones en el año 2003 y 2008 sobre el tratamiento farmacológico del tabaquismo (4,5). No obstante, en los últimos quince años ha habido importantes cambios en lo que se refiere al abordaje terapéutico de la enfermedad, como son la aparición de nuevos fármacos como la citisina y los numerosos estudios sobre optimización de tratamiento farmacológico (ensayos clínicos, estudios observacionales, metanálisis y revisiones sistemáticas) así como su utilización en poblaciones y circunstancias especiales (6). Vareniclina e hidrocloruro de bupropión de liberación prolongada están retirados temporalmente del mercado. Sin embargo, hemos decidido incluir ambos tratamientos en esta guía por los siguientes motivos:

1. En el momento actual vareniclina tiene autorizada su comercialización fuera de la Unión Europea.
2. Se están realizando cambios en la formulación de vareniclina que permitirán en los próximos meses su nueva comercialización en Europa (6).
3. No se descarta la reintroducción en breve de bupropión de liberación prolongada.

Así, el principal objetivo de este documento es proporcionar a todos los profesionales sanitarios en general y, en particular, a aquellos que trabajan en los ámbitos asistenciales del tabaquismo, información científica actualizada sobre algunas preguntas clínicas relevantes para el tratamiento del tabaquismo. Por todo ello, desde el área de Tabaquismo proponemos un documento que intente responder a una pregunta PICO global (eficacia y seguridad de los fármacos de cesación tabáquica). A partir de ella se generaron 12 preguntas PICO agrupadas en 4 bloques: I. Eficacia y seguridad de los fármacos de cesación tabáquica en pauta estándar. II. Eficacia y seguridad de los fármacos de cesación tabáquica mediante estrategias de optimización III. Eficacia y seguridad de los fármacos de cesación tabáquica en poblaciones especiales. IV Eficacia y seguridad de los fármacos de cesación tabáquica en situaciones especiales.

Metodología

Este documento de actualización sigue la normativa SEPAR en lo referente a las Guías de Tratamiento. La elaboración de esta guía consta de las siguientes fases:

Formación del grupo colaborador de la guía y formulación de las preguntas clínicas. Criterios de selección y estrategia de búsqueda.

En reuniones on-line se discutió la metodología y se seleccionaron los escenarios clínicos para abordar las preguntas a desarrollar. Se realizó una primera búsqueda exhaustiva que permitiera definir la factibilidad para responder, basada en evidencias científicas, las preguntas inicialmente planteadas; posteriormente se discutieron y acordaron las preguntas finales a contestar (Figura 1). Con la finalidad de concentrar la búsqueda de las evidencias disponibles, todas las preguntas clínicas fueron transformadas al formato PICO o su variante PECO: Paciente (Problema o Población), Intervención o Exposición, Comparación y Outcome (desenlace relevante) (7). La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó simultáneamente en 3 metabuscadores en el título del artículo, resumen y palabras clave (descriptores) así como términos en texto libre, con campos de búsqueda equivalentes en cada base de datos consultada: PubMed, Embase y Cochrane Library (Tabla 1MS, 2MS y 3MS del material suplementario).Como limitación, buscamos solo artículos sobre humanos y en inglés o español. La búsqueda de los artículos se realizó desde el 2 de enero de 2022 hasta el 1 de junio de 2022.

Revisión sistemática de la literatura (RSL).

Se diseñó el protocolo de la RSL jerárquica siguiendo los principios de la Cochrane Collaboration y PRISMA (Ver figura 2 y tabla MS3) (8-9). En un primer paso, se formularon 12 preguntas PICO mencionadas en la figura 1. Sobre la base de ellas se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión: estudios que incluyesen población fumadora, independientemente de la duración, gravedad u otras características del hábito tabáquico y de la población fumadora (P); en tratamiento con vareniclina, citisina, bupropión o terapia sustitutiva con nicotina (TSN) independientemente de la dosis, duración o estrategia de tratamiento (I); estudios con

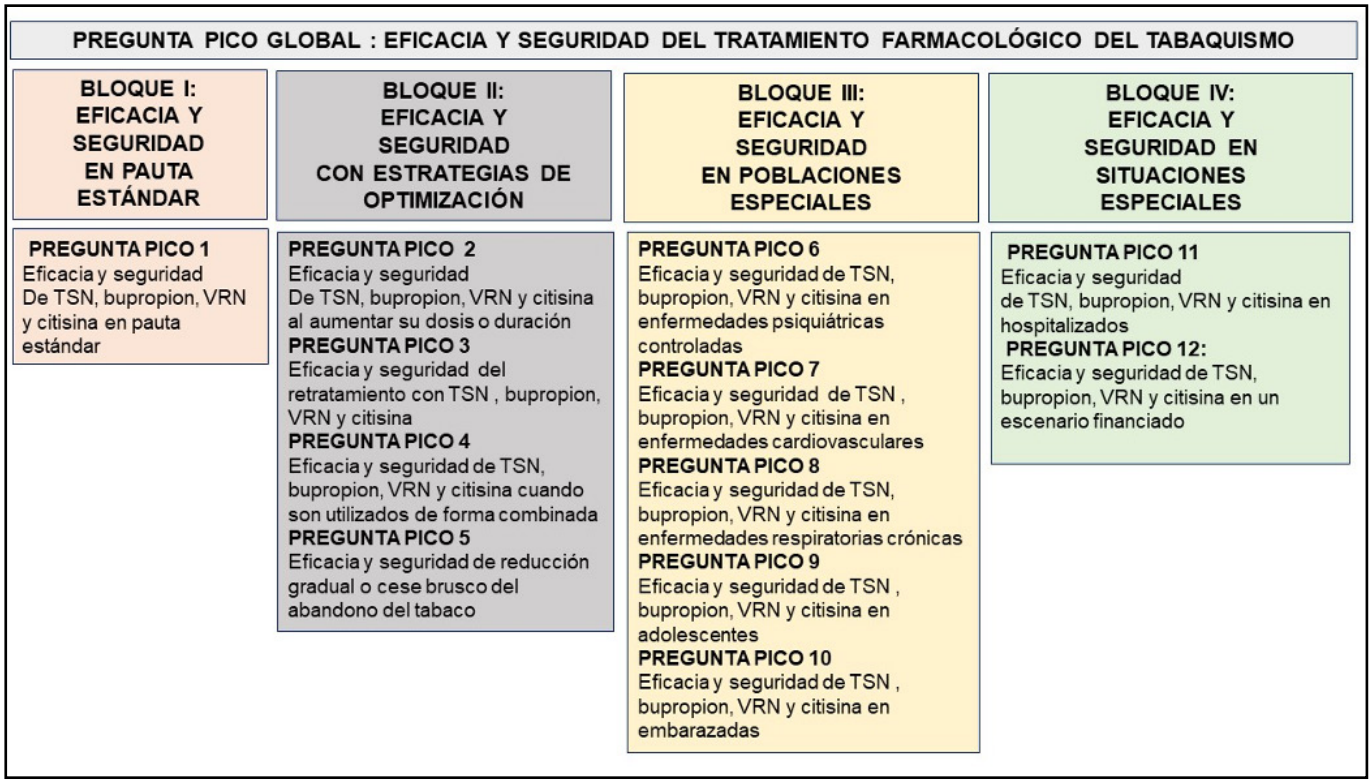


Figura 1. Modelo de organización de las preguntas PICO a partir de una pregunta PICO global (Eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo). TSN: Terapia sustitutiva con nicotina. VRN: Vareniclina. PICO o su variante PECO: Paciente (Problema o Población), Intervención o Exposición, Comparación y Outcome (desenlace relevante).

un comparador tipo placebo o activo (C); que analizaran la abstinencia continua verificada (variable principal) u otras como la adherencia o satisfacción del paciente (O). Para evaluar los resultados obtenidos de las preguntas PICO se priorizó la selección al nivel más alto de evidencia que mejor respondiera a la pregunta clínica, por lo que finalmente se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, RSL y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

La adecuación de los artículos seleccionados al objeto del estudio y a los criterios de inclusión y con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del proceso fue realizada por 2 autores del trabajo de forma independiente. Cuando al revisar el artículo existían dudas para su inclusión se revisó el texto completo del documento y si aun así existía discrepancia entre los 2 autores, se incorporaba un tercero para arbitrar la decisión de su inclusión o exclusión. Se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. Igualmente, se añadieron artículos adicionales buscados en los canales no habituales (literatura gris, invisible, no convencional, fugitiva o semi-publicada) (10) que tras su evaluación fueron seleccionados y también se añadieron documentos identificados en los artículos recopilados en la estrategia de búsqueda. La selección final de artículos se hizo de forma jerárquica, primero se seleccionaron las RSL que aplicaban a cada pregunta PICO y posteriormente se evaluaron los ECA (Figura 2). Solo se seleccionaron aquellos ECA no incluidos en las RSL que aportasen información nueva. Por lo tanto, se excluyen de la RSL a) artículos de opinión, duplicados, cartas o editoriales b) estudios experimentales (de animales) o de investigación básica c) ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que no aportan información nueva d) decisión de exclusión por los autores en artículos que generen dudas o discrepancias e) artículos con escaso tamaño muestral o ausencia de condiciones adecuadas para verificar abstinencia tabáquica o ausencia de revisión de pares.

La calidad de la evidencia se evaluó con el AMSTAR-2 (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) para las RSL y la escala de Jadad (11) para los ECA. Se generaron tablas de evidencia y de resultados. Se utilizó el sistema GRADE (Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation) para calificar la certeza de los efectos estimados y la fuerza de las recomendaciones.

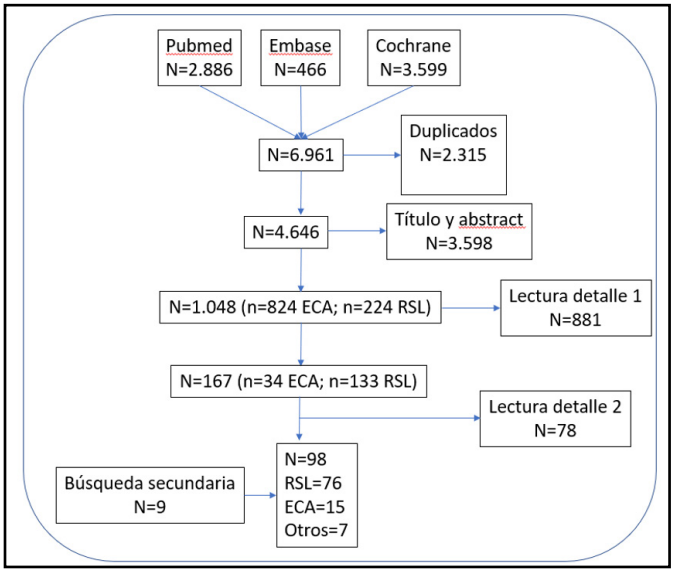


Figura 2. Diagrama de flujo: inclusión de trabajos.

Reuniones de grupo nominal

Se realizaron 3 reuniones de grupo nominal con los expertos guiadas por un metodólogo. En la primera se definieron los objetivos, alcance, usuarios del documento y las preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, "Outcome") para realizar la RSL. A partir de los títulos, los resúmenes, las palabras clave o del artículo completo (en algún caso del material suplementario del documento), según el caso, y en relación con las preguntas de interés, fueron extraídos los datos. Igualmente, se han valorado en cada estudio los posibles sesgos individuales. En la segunda y tercera reunión se discutieron los resultados de la RSL y se consensuaron los algoritmos de tratamiento y recomendaciones específicas para los subgrupos de población definidos. Con el fin de cumplir los aspectos clave y los pasos adecuados que se deben considerar a la hora de publicar una RSL en una revista biomédica, nos hemos adherido a la declaración PRISMA (Tabla 3MS) (8,9).

Resultados

PREGUNTA PICO 1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión, vareniclina y citisina para el tratamiento del tabaquismo?

Evidencia

Existen cuatro fármacos que son eficaces y seguros para ayudar a dejar de fumar con evidencia científica nivel 1: vareniclina, TSN, bupropión y citisina.

Vareniclina, a dosis y tiempo estándar, es segura y más eficaz que placebo. OR: 2.83 (2.34-3.39). Nivel de Evidencia 1a (12-16).

Todos los tipos de TSN, a dosis y tiempo estándar, son seguros y más eficaces que placebo. OR: 2.01(1.68-2.41) Nivel de Evidencia 1a. (14-19). A destacar que, aunque no se han encontrado diferencias claras en cuanto a seguridad y eficacia entre los diferentes tipos de TSN, sí que se ha visto que la terapia combinada de nicotina (TSN combinada), es decir, la administración de nicotina por dos vías diferentes, es segura y más eficaz que la administración por una única vía. RR 1.25, (1.15-1.36). Nivel de evidencia 1a (14-19).

Bupropión, a dosis y tiempo estándar, se ha mostrado seguro y más eficaz que placebo RR: 1,64 (1,52-1,77). Nivel de Evidencia 1a. A destacar que su utilización ocasiona un incremento significativo del padecimiento de efectos adversos leves, pero no de los graves. RR=1,14 (1,11-1,18). Nivel de Evidencia 1a-b (14-16, 18-21)

Citisina, a dosis y tiempo estándar, se ha mostrado segura y más eficaz que placebo, RR=3,98 (2,01-7,87). Nivel de Evidencia 1b (12,13, 22-25).

La figura 3 muestra los datos de eficacia comparativa de los diferentes fármacos para dejar de fumar en distintos metaanálisis. Es de destacar que algunos de estos estudios son comparaciones indirectas.

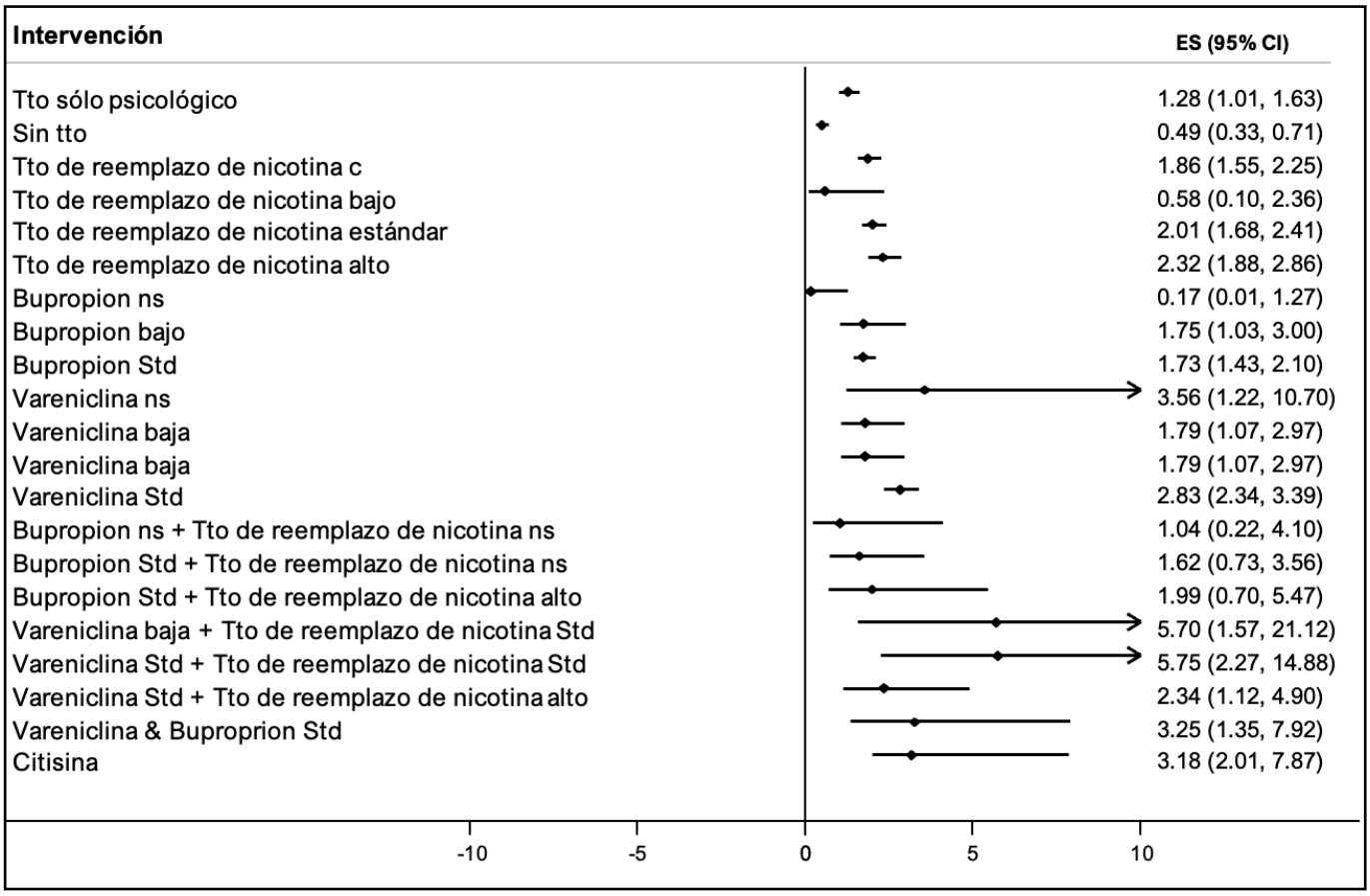


Figura 3. Eficacia de los distintos fármacos para dejar de fumar. Análisis de comparaciones indirectas entre los distintos fármacos y estrategias de optimización de los mismos.

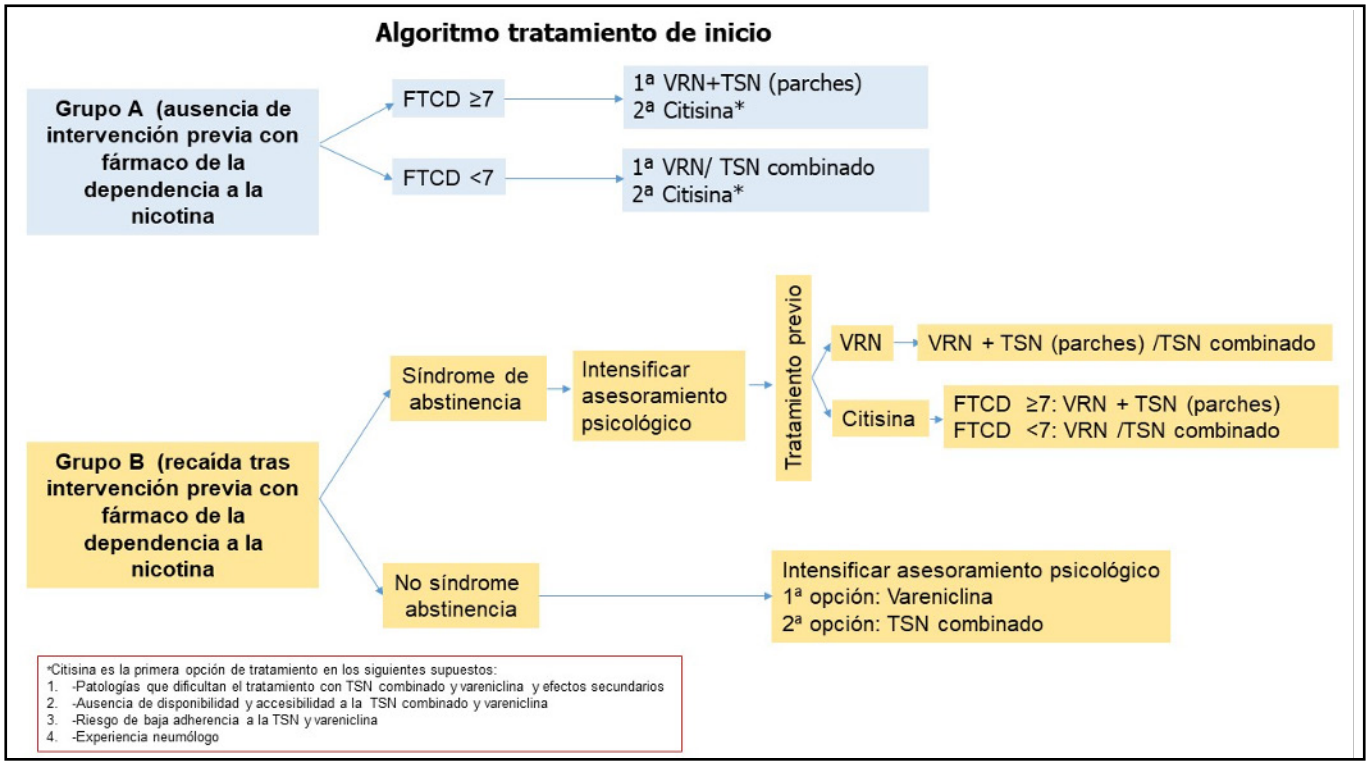


Figura 4. Algoritmo 1): En una propuesta de inicio de tratamiento farmacológico del tabaquismo, se distinguen 2 grupos de fumadores: grupo A (fumadores que no han realizado intentos previos de abandono con tratamiento) y grupo B (fumadores que han hecho intentos previos utilizando fármacos y que han recaído). En los fumadores del grupo A, en pacientes con dependencia física no alta (FTND<7), el tratamiento de primera elección es vareniclina o terapia sustitutiva con nicotina combinada. No obstante, citisina pese a presentar menor evidencia científica en eficacia con respecto a los 2 anteriores, será la primera elección en caso de que se padezcan enfermedades en las que el uso de esos fármacos esté contraindicado o en las situaciones expuestas en la tabla de la figura 4. En pacientes con alta dependencia a la nicotina (FTND ≥7) se propone como primera elección combinar vareniclina con terapia sustitutiva con nicotina (preferentemente parches de nicotina) y como segunda elección citisina si se cumplen los criterios previamente mencionados. En pacientes del grupo B si el paciente ha recaído previamente por síndrome de abstinencia, se recomienda intensificar el asesoramiento psicológico y valorar el fármaco utilizado previamente. Si el paciente fue tratado previamente con vareniclina, se recomienda añadir parches de nicotina. Si el paciente utilizó anteriormente TSN combinada se recomienda añadir varencilina. En caso de tratamiento previo con citisina, si el paciente presenta una dependencia física alta recomendamos tratamiento con vareniclina asociada a parches de nicotina. En caso de dependencia a la nicotina no alta (<7), se valorará vareniclina o TSN combinada. En caso de recaída previa en pacientes que fueron tratados con fármacos no debidos a síntomas de abstinencia se intensificará el asesoramiento psicológico y se eligirá como primera elección la combinación de vareniclina más parches de nicotina.

Conclusiones

1. Vareniclina, TSN, bupropión y citisina son seguros y eficaces para ayudar a dejar de fumar. Nivel de Evidencia 1a-b
2. Bupropión se asocia a mayor número de acontecimientos adversos leves que el placebo. Nivel de Evidencia 1a-b.
3. Comparativamente entre grupos:

   3.1 Todos los tipos de TSN en monoterapia son de similar eficacia. Nivel de Evidencia 1b. La TSN combinada es más eficaz que la TSN en monoterapia. Nivel de Evidencia 1a.

   3.2 Vareniclina es más eficaz que TSN en monoterapia (Nivel de Evidencia 1b), que bupropión (Nivel de Evidencia 1b) y que citisina (Nivel de Evidencia 2a), pero no es superior a la TSN combinada.

   3.3 La eficacia de TSN en monoterapia es similar a la de bupropión. Nivel de Evidencia 2a.

   3.4 Citisina es más eficaz que la TSN en monoterapia. Nivel de Evidencia 2a

Recomendaciones

- Los algoritmos 1 y 2 (Figuras 4 y 5) muestran las recomendaciones sobre el uso de estos fármacos a diferentes dosis y tiempo como tratamiento de inicio y seguimiento en sujetos que quieren dejar de fumar.

PREGUNTA PICO 2. ¿Cuál es la eficacia y seguridad en relación al uso de mayores dosis y / o duración del tratamiento con vareniclina, TSN, bupropión y citisina?

Evidencia

Aunque hay algún dato discordante, la mayoría de los estudios sugieren que la prolongación del tratamiento con vareniclina hasta cumplir 6 meses se sigue de una mayor tasa de abstinencia (15-16,18, 26, 27) (Nivel de Evidencia 2b-3a). La evidencia es muy débil con respecto a incrementar la dosis de la misma (15).

En relación a la TSN, se ha observado que los parches a dosis más altas consiguen mayores tasas de abstinencia, sin que esto se asocie a más problemas de seguridad (Nivel de Evidencia 2a). En los parches de 24 horas, la dosis de 21 mg ha demostrado ser la más eficaz RR=1,4 (1,0-2,08). En los parches de 16 horas, la dosis de 25 mg

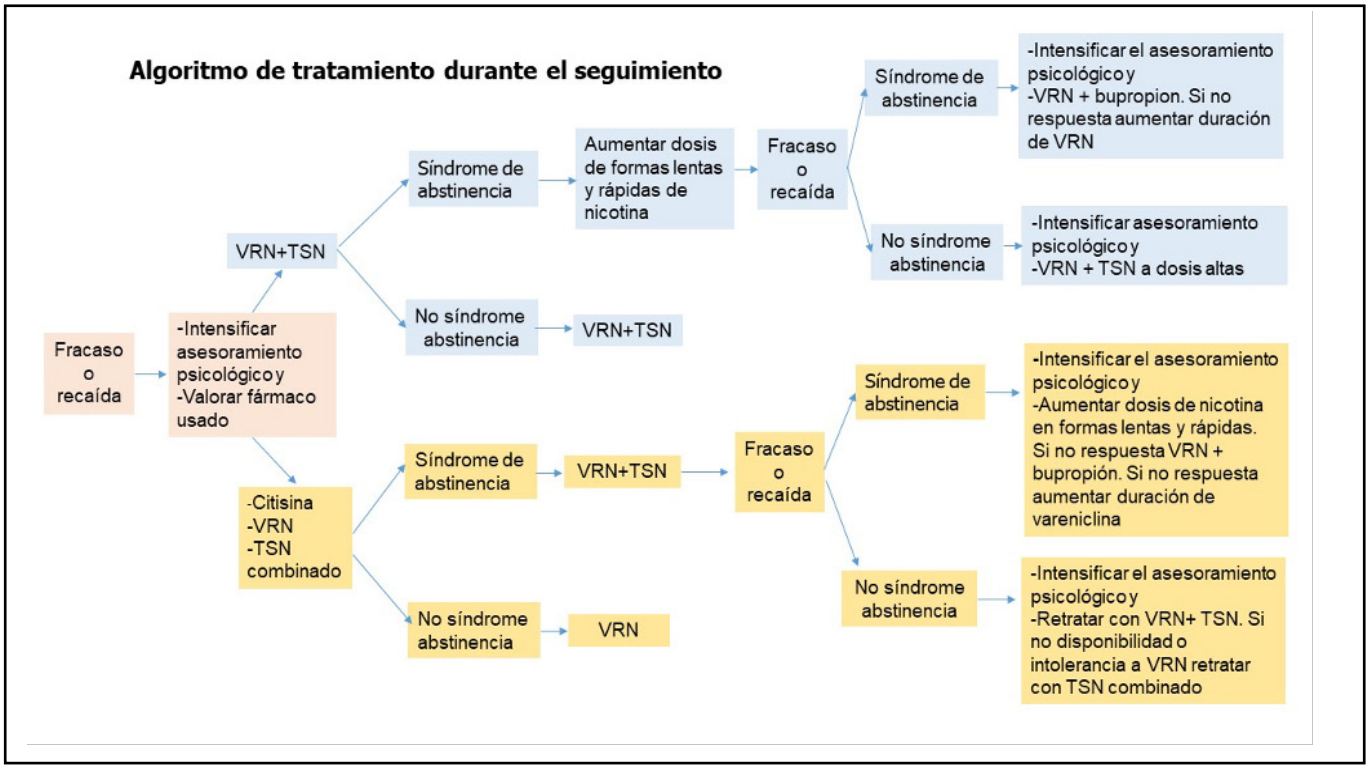


Figura 5. (Algoritmo 2): Durante el proceso de seguimiento de la deshabituación tabáquica ante un fracaso o recaída habrá que intensificar el tratamiento psicológico, valorar la causa de recaída y el fármaco utilizado. Si dicha recaída es producida por el síndrome de abstinencia y el paciente fue tratado previamente con vareniclina más TSN, se aumentarán la dosis de nicotina en formas lentas y rápidas. En caso de fracaso o recaída como consecuencia del síndrome de abstinencia, pese a estas modificaciones, se cambiará de combinación, administrando vareniclina más bupropión y si, a pesar de ello no hay respuesta, se prolongará el tratamiento con vareniclina. Si el paciente recae por otras causas diferentes al síndrome de abstinencia, se repetirá la combinación de vareniclina más TSN.

Si el paciente fue tratado previamente con citisina, vareniclina o TSN combinada si la causa de recaída fue debida al síndrome de abstinencia, se recomienda combinar vareniclina con TSN. Si pese a esta combinación persiste dicho síndrome, se intensificará el asesoramiento psicológico y se aumentarán las dosis de nicotina en formas lentas y rápidas. Si no hay respuesta, habrá que considerar cambiar de combinación, preferentemente vareniclina más bupropión y si, a pesar de ello, el paciente continúa fumando, se prolongará el uso de vareniclina. Si la recaída del paciente no se produjo por el síndrome de abstinencia y el paciente fue tratado previamente con vareniclina más TSN se recomienda reforzar el asesoramiento psicológico y retratar nuevamente con esta combinación.

En pacientes tratados con TSN combinada, varencilina o citisina que sufren una recaída por causas distintas al síndrome de abstinencia, se recomienda tratamiento con vareniclina incrementando el asesoramiento psicológico.

es la más eficaz RR=1,19 (1-1,41) (17).

Los chicles de 4 mg son significativamente más eficaces que los de 2 mg RR=1,43 (1,12-1,83), especialmente en fumadores con mayor grado de dependencia (Nivel de Evidencia 2a) (17).

En relación a la duración del tratamiento con el parche, no se han encontrado diferencias significativas (17).

Con bupropion no se han encontrado diferencias significativas entre 150 mg y 300 mg al día. RR=1,08 (0,93-1,26), sin diferencias en seguridad (Nivel de Evidencia 1b) (21).

Con citisina hay algunos estudios preliminares que muestran que la mayor tasa de abstinencia a corto plazo se obtuvo con la dosis de 3 mg (Nivel de Evidencia 2b-3a) (28,29).

Conclusiones

En cuanto a la TSN:

1. Los parches a dosis más altas que la estándar son más eficaces sin causar problemas de seguridad (Nivel de Evidencia 2a).

   1.2 Los chicles de 4 mg son más eficaces que los de 2 mg y no causan problemas de seguridad, especialmente en fumadores con mayor grado de dependencia (Nivel de Evidencia 2a).

2. Con Bupropión no se han mostrado diferencias de eficacia o seguridad entre 150 y 300 mg al día (Nivel de Evidencia 1b).
3. Citisina podría ser más eficaz a dosis más altas y durante más tiempo sin mayores problemas de seguridad (Nivel de Evidencia 2b-3a).
4. Vareniclina podría ser más eficaz al prolongar el tratamiento durante 24 semanas (Nivel de Evidencia 2b).

Recomendaciones

- Los algoritmos 1 y 2 (Figuras 4 y 5) muestran las recomendaciones sobre el uso de estos fármacos a diferentes dosis y tiempo como tratamiento de inicio y seguimiento en sujetos que quieren dejar de fumar.

PREGUNTA PICO 3. ¿cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos de primera línea para dejar de fumar, cuando son utilizados como retratamiento después de un intento previo de abandono con dicho fármaco?

Evidencia

El retratamiento con TSN consistente en utilizar distintas formas de nicotina tras usar previamente parches de nicotina ha demostrado en varios ECA de baja calidad unas tasas de abstinencia del 0-6,4% (nivel de evidencia 3a-b) sin observarse efectos adversos (30-32).

El retratamiento con bupropión durante 12 semanas fue estudiado en un ensayo clínico aleatorizado de calidad moderada, evidenciándose tasas de abstinencia a los 6 y 12 meses del 12 y 9% respectivamente, siendo significativamente superior al placebo (nivel de evidencia 2b-3a). Otro evaluó la abstinencia a los 6 meses con ciclos repetidos de bupropión siendo superior al 10%. No se registraron en ninguno de los casos efectos adversos (33, 34).

El retratamiento con vareniclina en un ECA de calidad a doble ciego controlado por placebo sobre casi 500 fumadores con ≥ 1 intento previo de dejar de fumar (≥ 2 semanas) demostró una tasa de abstinencia continua durante las semanas 9 a 12, del 45% frente al placebo 11,8%, RR=7,08 (IC 95% 4,34-11,55) sin reportarse acontecimientos adversos graves (NE 1b-2a) (35).

No disponemos de datos de retratamiento con citisina.

Conclusiones

El retratamiento con TSN y bupropión a dosis y pauta estándar podría ser eficaz y seguro, pero la magnitud de efecto es pequeña. No se puede descartar que a mayores dosis de TSN el nivel de eficacia sea mayor (nivel de evidencia 3a-b).

Con la evidencia actual, el retratamiento con vareniclina es eficaz y seguro con una magnitud de efecto relevante (nivel de evidencia 1b-2a).

Recomendaciones

- En pacientes que han utilizado previamente vareniclina durante más de 2 semanas y recaen recomendamos retratar con este fármaco.

PREGUNTA PICO 4. ¿cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos de primera línea para dejar de fumar, cuando son utilizados en forma combinada?

Evidencia

La eficacia y seguridad de la combinación de fármacos de primera línea (TSN + vareniclina, bupropión +vareniclina y TSN +bupropión) es analizada en varios estudios (12-16,18-19,21,36-39). Una RSL y meta-análisis en red , que incluyó 20 ECA de calidad moderada y más de 16,000 fumadores, mostró que en comparación con el placebo y monoterapias, la abstinencia continua a corto y largo plazo, es mayor con los tratamientos combinados, sin mayores problemas de seguridad (NE 2a). La combinación más eficaz fue la de vareniclina + bupropión RR=6,08 (IC 95% 3,47-10,66), que fue superior a la de vareniclina + TSN RR=1,66 (IC 95% 1,07-2,59) y a las monoterapias (15). Otra RSL con metaanálisis en red, encontró que en comparación con el placebo, la mayor eficacia se obtuvo con vareniclina estándar + TSN estándar RR=5,75 (IC 95% 2,27-14,88), seguida de vareniclina dosis bajas + TSN estándar RR=5,70 (IC 95% 1,57-21,12). Otra RSL demuestra igualmente una mayor eficacia con TSN + vareniclina sin existir mayor riesgo de acontecimientos adversos graves (NE 2a) (16,18). Recientemente, una revisión no encuentra mayor eficacia al asociar bupropión a TSN o vareniclina, pero sí un incremento en los acontecimientos adversos (21). Por otro lado, los documentos de consenso son partidarios de las combinaciones en un perfil de fumadores con alta dependencia (FTND≥7), grado de tabaquismo muy alto (>30 cigarrillos/día) e intentos previos de abandono con fármacos sin éxito siendo de elección la combinación TSN +vareniclina (39).

Conclusiones

1. Gran heterogeneidad y complejidad del análisis de terapias combinadas ya que se precisan de comparaciones indirectas para poder tener una imagen global de todas las posibilidades.
2. La terapia combinada es significativamente superior al placebo, y a las monoterapias, al menos en el corto-medio plazo (NE 2a).
3. Las combinaciones que incluyen vareniclina son superiores a otras. Probablemente la más eficaz es la de TSN +vareniclina (NE 2a). La magnitud del efecto es más evidente en grandes fumadores y en aquellos con un nivel de dependencia más grande (NE 2a).
4. No se ha encontrado evidencia robusta para combinaciones con citisina.
5. No se ha demostrado que la combinación se asocie a mayor riesgo de acontecimientos adversos graves (NE 1b-2a).

Recomendaciones

- En pacientes con mayor grado de tabaquismo y dependencia recomendamos combinación de fármacos de primera línea frente a monoterapia, siendo la más eficaz TSN + vareniclina.

Pregunta PICO 5. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la reducción gradual vs cese brusco del hábito tabáquico con el uso de TSN, bupropión, vareniclina y citisina?

Evidencia

Recientemente, en un estudio sobre 51 ECA en el que se comparó la eficacia de una reducción gradual frente al cese brusco del consumo de tabaco, no se encontraron diferencias en la tasa de abstinencia continúa verificada [RR=1,01. IC 95% 0,87-1,17, I2=29%. n=22 estudios],

(NE 1b-2a). Sin embargo, en los análisis de subgrupos, si a la reducción gradual se le asociaba un tratamiento farmacológico, esta podría ser más eficaz para conseguir la abstinencia que el cese brusco, aunque con una alta heterogeneidad [RR=1,68. IC 95%. 1,09-2,58, I2=78%. n=11 estudios], (NE 1b). Lo anterior se observó con vareniclina [RR=1,48. IC 95% 1,16-1,9] (n=1 estudio) (NE 3a), y con la TSN de acción rápida [RR=2,56. IC 95% 1,93-3,39. I2=0%] (n=7 estudios).Tampoco hubo diferencias entre estas estrategias si se establecía o no una fecha fija para dejar de fumar, duraciones diferentes del periodo de reducción, o con un programa estructurado o no de la reducción del tabaquismo (27, 40). En pacientes no preparados para dejar de fumar, la evidencia es similar y se considera la reducción gradual una forma válida de proceder (41,42).

Recomendaciones

- No hay evidencia suficiente para considerar una estrategia superior a la otra (NE 1b-2a)
- Si a la reducción se le une tratamiento farmacológico (vareniclina y TSN de acción rápida) se conseguirían mayores tasas de abstinencia que con el cese abrupto (NE 2a).

Pregunta PICO 6. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de TSN, vareniclina, bupropión y citisina en población psiquiátrica?

Evidencia

Se han publicado varias RSL (algunas con metaanálisis) que analizan eficacia y seguridad en estos pacientes, incluidos los más graves (1-6) (43-48); la última revisión del 2022 analiza 19 estudios observacionales en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor (43). Del análisis de estas revisiones se pueden extraer las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones

- TSN, bupropión y vareniclina son eficaces, también en pacientes con enfermedades más graves, sin que estos tratamientos interfieren en la evolución de la enfermedad de base. No se han asociado con acontecimientos adversos neuropsiquiátricos graves incluyendo el suicidio y las ideas suicidas (NE 2b-4) (6-8) (48-50).
- Los tratamientos multicomponentes flexibles e individualizados mejoran resultados, sobre todo los asociados a terapia cognitivo conductual (TCC) más intensa (NE 3a-4)
- En pacientes con esquizofrenia la eficacia de vareniclina es superior a bupropión, pero similar a TSN (NE 3a).
- En pacientes con depresión mayor la TSN fue eficaz a corto plazo, vareniclina y las combinaciones TCC con bupropión y TSN fueron eficaces a largo plazo (NE 2a-4).
- No hay evidencia sobre eficacia y seguridad de citisina.

Pregunta PICO 7. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de TSN, bupropión, vareniclina y citisina en enfermedades cardiovasculares?

Evidencia

En pacientes cardiovasculares la evidencia procede del análisis de RSL (la última del 2021) y de ECA (12-13) (51-60) siendo calidad de los estudios moderada con variabilidad en el tipo y gravedad de enfermedades incluidas.

Recomendaciones

- En medio-largo plazo son eficaces TSN, bupropión especialmente en pacientes con patología estable y también vareniclina (NE 2a).
- En comparaciones indirectas, vareniclina y la TSN combinada fueron superiores a TSN en monoterapia y bupropión (NE 3a).
- TSN, bupropión y vareniclina no se han asociado con mayor incremento de acontecimientos adversos cardiovasculares a medio ni largo plazo en pacientes con patología cardiovascular (NE 2a).
- No hay evidencia sobre eficacia y seguridad de citisina.

PREGUNTA PICO 8. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TSN, bupropión, vareniclina y citisina en pacientes con patología pulmonar crónica (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma)?

Evidencia

Se analizan varias revisiones sistemáticas (alguna con metaanálisis) (61-76). Básicamente, se centran en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (61-71) y otras en sujetos con asma (72-74). Además, se han considerado recomendaciones de sociedades científicas (75-76).

Se ha encontrado que la utilización de TSN combinada y/o a altas dosis es segura y más eficaz que placebo para ayudar a dejar de fumar a los pacientes con EPOC a los 6 y 12 meses de seguimiento. RR: 2,60 (1,29-5,24), (Nivel de Evidencia 1b). Los datos para vareniclina mostraron resultados similares RR=3,34 (1,88-5,92), (Nivel de Evidencia 1b). Sin embargo, para bupropión sólo se encontró eficacia a los seis meses de seguimiento RR=2,03 (1,26-3,28), (Nivel de Evidencia 1b). (61-71, 74-75). Las recomendaciones de las sociedades expresan la necesidad de la asociación de farmacoterapia agresiva con asesoramiento psicológico intenso para el tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC (75-76).

Disponemos de menos estudios en fumadores con asma, pero tanto vareniclina como TSN combinada han mostrado ser eficaces y seguras para ayudar a dejar de fumar a este grupo de sujetos. Nivel de evidencia 2b-3a (72-74). No hay estudios realizados con citisina.

Recomendaciones

- Se recomienda como primera opción de tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC la utilización de vareniclina o TSN combinada. Bupropión podría ser utilizado de segunda opción. La utilización de vareniclina o TSN combinada o de TSN a altas dosis y/o prolongación del uso de estos fármacos, así como la utilización de tratamientos combinados (vareniclina más parches de nicotina) unido a una intensificación del asesoramiento psicológico pueden ser una buena opción terapéutica en este grupo de sujetos.
- Para los asmáticos fumadores se recomienda utilizar como primera opción TSN combinada o vareniclina.

PREGUNTA PICO 9. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TSN, bupropión, vareniclina y citisina en adolescentes?

Evidencia

TSN no es más eficaz que placebo RR=1,11 (IC 95% 0,48-2,58) (NE 1b-2a) o consejo RR=0,15 (IC 95% 0,01–2,94) (NE 2b) (76-77) sin diferencias entre parches y chicles a 6 meses. A corto plazo son más eficaces parches (28%) que chicles (6%) (77).

Bupropión no es más eficaz que placebo RR=1,49 (IC 95% 0,55-4,02), en monoterapia ni asociado a parche de nicotina RR=1,05 (IC 95% 0,41-2,69) (NE 2b) (78).

Vareniclina no es más eficaz que placebo (NE 1b-2a). No existen datos sobre eficacia y seguridad de citisina (79-80).

Los efectos secundarios de todos los tratamientos fueron leves (77-80).

Recomendaciones

- Los fármacos son menos eficaces para el abandono de tabaco en adolescentes.

Deben intensificarse las intervenciones cognitivo-conductuales, adaptadas a las características de su edad e involucrando a los padres/tutores legales.

PREGUNTA PICO 10. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TSN, bupropión, vareniclina y citisina en embarazadas?

Evidencia

TSN es más eficaz que placebo o terapia conductual para mantener abstinencia durante el embarazo RR=1,37 (IC 95% 1,08-1,74) y postparto RR=1,22 (IC 95% 0,84-1,77), pero no a los 12 meses RR=1,04 (IC 95% 0,57-1,88) (NE 1b-2a) (81-84).

TSN durante el primer trimestre es segura para el feto (NE 1b-2b) (81-85). Durante el 2º y 3º trimestre podría tener efectos similares a la exposición al tabaco (NE 1b-2b) (82) sin evidencia de complicaciones graves para el feto (NE 2a) (81,82,84,86), lactante (NE 2b-3a) (81) o embarazada (NE 1b) (81).

Bupropión no es más eficaz que placebo o terapia conductual RR=0,74 (IC 95% 0,21-2,64) (NE 2a-b) (81). Podría incrementar defectos congénitos cardiovasculares (NE 4), pero no aborto, prematuridad o bajo peso (NE 2b-3a) (86-88).

Vareniclina no ha mostrado efectos adversos sobre el feto (NE 4) (86, 88) Citisina está contraindicada en embarazadas.

Recomendaciones

- El tratamiento de elección es la terapia cognitivo-conductual intensiva. TSN puede utilizarse si fracasa la misma, valorando riesgo-beneficio, preferiblemente durante el primer trimestre.
- La primera opción son las formas acción rápida (chicles o comprimidos) y segunda opción parches de 16 horas y 15 mg.
- Bupropión, vareniclina y citisina deben evitarse por la escasa evidencia sobre su seguridad.

Pregunta PICO 11. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TSN, bupropión, vareniclina y citisina en el paciente hospitalizado?

El tabaquismo es una de las principales causas de enfermedades que conducen a hospitalización. Las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y tumorales se cuentan entre las principales causas de ingreso hospitalario. Diferentes razones avalan la hospitalización como un momento idóneo para favorecer el abandono del consumo de tabaco en los pacientes fumadores.

La evidencia científica publicada se centra en algunas RSL con metaanálisis de calidad:

La revisión Cochrane de 2012 (89) incluyó más de 50 ECA de calidad heterogénea, concluye que: 1) la terapia cognitivo-conductual intensiva (TCCI) (que incluía consejo / asesoramiento intensivo durante el ingreso y contactos de apoyo durante al menos un mes tras alta) se asoció a tasas mayores de abstinencia continua verificada comparada con el placebo RR=1,37; 2) La eficacia al añadir TSN a la TCCI era significativamente superior a la intervención intensiva sin el fármaco RR=1,54. Este beneficio no se observó al añadir vareniclina ó bupropión, que en este último caso también coincidió con lo observado por Grandi et al. 2013 (90) (NE 2a). No se refieren acontecimientos adversos en los subgrupos de pacientes estudiados, incluidos los cardiovasculares; en este subgrupo, 1 ECA demostró que la TCCI más fármacos se acompaña de reducción de las tasas de mortalidad en los dos años posteriores a la intervención.

Posteriormente, se han publicado diversos ECA de moderada calidad que han demostrado que vareniclina es el fármaco que consigue mayor tasa de abstinencia

continuada a las 12 meses en pacientes hospitalizados (91, 92).

Recomendaciones

- El uso de TSN con TCCI en pacientes hospitalizados con seguimiento posterior (en las primeras cuatro semanas tras el alta) es eficaz y segura (NE 1a-b).
- Actualmente no hay evidencia suficiente con relación al uso combinado de TCCI con bupropión (NE 2a). No hay estudios con citisina.

Vareniclina en monoterapia es eficaz en pacientes hospitalizados (NE 2b).

Pregunta PICO 12: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la TSN, bupropión, vareniclina y citisina en función de la financiación?

La evidencia científica recogida en la RSL de la Cochrane de 2017 (93) objetivó que la financiación (total ó parcial) del tratamiento farmacológico incrementa la abstinencia continua verificada a los 6 meses (RR=1,77).

Tabla 1. Recomendaciones del tratamiento farmacológico del tabaquismo. Clasificación según el sistema GRADE

Citisina (nivel de evidencia 1b) , TSN (nivel de evidencia 1a), vareniclina (nivel de evidencia 1a) y bupropión (nivel de evidencia 1a) han demostrado superioridad con respecto a placebo. Calidad de evidencia moderada. Grado de recomendación fuerte La TSN combinada y vareniclina han demostrado ser más eficaces con respecto al resto (nivel de evidencia 1ab). Calidad de evidencia moderada. Grado de recomendación fuerte
Aumentar dosis o duración de TSN en forma de parches o chicles aumenta su eficacia sin perder seguridad. (Nivel de evidencia 2a). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación débil Vareniclina o citisina podrían ser más eficaces al aumentar dosis o duración. (Nivel de evidencia 2b). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación débil
El único retratamiento que ha aumentado eficacia sin perder seguridad fue vareniclina. (Nivel de evidencia 1b-2a). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación fuerte
Las combinaciones de fármacos de primera línea de cesación tabáquica son más eficaces que la monoterapia siendo superiores aquellas que contienen vareniclina (Nivel de evidencia 2a). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación fuerte
La reducción gradual con tratamiento farmacológico es tan eficaz como la cesación brusca (Nivel de evidencia 1b 2a) Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación débil
TSN, bupropión y vareniclina son eficaces en pacientes con enfermedades psiquiátricas. Su eficacia aumenta al aumentar la intensidad del tratamiento conductual (Nivel de evidencia 2b). Recomendación consistente. Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación fuerte
TSN combinada y vareniclina fueron superiores a monoterapia con TSN y bupropión en pacientes con enfermedades cardiovasculares (Nivel de evidencia 3a). Calidad de evidencia alta. Grado de recomendación fuerte
TSN combinada y vareniclina son la opción de primera elección en pacientes con EPOC (nivel de evidencia 1b). Calidad de evidencia moderada. Grado de recomendación fuerte
No se ha demostrado que el tratamiento farmacológico sea eficaz en los adolescentes para la cesación tabáquica (Nivel de evidencia 1b 2a). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación débil
En embarazadas, el tratamiento de primera elección es la terapia cognitivo conductual. En caso de no respuesta se optará por chicles de nicotina y posteriormente parches de nicotina de 15 mg 16 horas (Nivel de evidencia 1b 2a). Calidad de evidencia baja. Grado de recomendación fuerte
En hospitalizados, el tratamiento de primera elección es la TSN combinada (Nivel de evidencia 1a b) Calidad de evidencia moderada. Grado de recomendación fuerte
Desde una perspectiva de salud pública (social): la financiación de los fármacos para el tratamiento del tabaquismo es costo-efectiva y se asocia a una mayor abstinencia (Nivel de evidencia 2a) Desde un punto de vista individual, la eficacia del tratamiento dependerá de diferentes factores, incluido el momento vital de cada fumador; en este sentido, la financiación del tratamiento podría ser un factor motivacional (Nivel de evidencia 3). Calidad de evidencia alta. Grado de recomendación fuerte

La financiación del tratamiento del tabaquismo conlleva a que un mayor numero de fumadores haga intentos de abandono y a que un mayor número de ellos los utilize en el intento y, en consecuencia, a que un mayor número de fumadores deje de fumar, con lo cual aumenta la eficiencia y el coste/beneficio de estos fármacos (94-97).

Recomendaciones

- Desde una perspectiva de salud pública (social): la financiación de los fármacos para el tratamiento del tabaquismo es costo-efectiva y se asocia a una mayor abstinencia (NE 2a).
- Desde un punto de vista individual, la eficacia del tratamiento dependerá de diferentes factores, incluido el momento vital de cada fumador; en este sentido, la financiación del tratamiento podría ser un factor motivacional (NE 3).

En la **tabla 1** se muestran las recomendaciones de tratamiento farmacológico del tabaquismo utilizando el sistema GRADE (Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation) para calificar la certeza de los efectos estimados y la fuerza de las recomendaciones.

Bibliografía:

1. Tabaco. Organización Mundial de la Salud. 27 de julio de 2021. [Consultado 6 diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/es/ news-room/fact-sheets/detail/tobacco
2. Tabaco. Comisión Europea. Salud Pública. [Consultado: 6 diciembre de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/tobacco/overview_es
3. Gutiérrez-Abejón E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espegel P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalón MT, Martín-Sobrino N. Impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012 [Smoking impact on mortality in Spain in 2012]. Med Clin (Barc). 2015 ;145(12):520-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.013.
4. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez GrandaL F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 35-41. https://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(03)75312-5
5. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, De Granda Orive JI, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuestas de financiación [Recommendations for pharmacological tobacco cessation treatments: proposals for financing]. Arch Bronconeumol. 2008 ;44(4):213-9. http://dx. doi.org/10.1016/S1579-2129(09)60018-5
6. de Higes Martínez EB, Rábade Castedo C, Jiménez-Ruiz CA. Situación actual del tratamiento del tabaquismo en España: algunas consideraciones. Prev Tab. 2021; 23(4): 127-130
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 395–400. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009; 6, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097, e1000097.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. PLoS Med. 2009; 6, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100, e1000100.
10. Schöpfel J. Towards a Prague definition of grey literature. Twelfth International Conference on Grey Literature: Transparency in Grey Literature. Grey Tech Approaches to High Tech Issues. Prague, 6-7 December 2010, Dec 2010, Czech Republic. pp. 11-26. sic 00581570 [consultado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic_00581570
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996; 17(1): 1-12. https://dx.doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
12. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 9;2016:CD006103. http://dx.doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7
13. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2023 May 5;5(5):CD006103.
14. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(5):CD009329.http://dx.doi 10.1002/14651858.CD009329.pub2
15. Guo K, Wang S, Shang X, E F, Hou L, Li J, et al. The effect of Varenicline and Bupropion on smoking cessation: A network meta-analysis of 20 randomized controlled trials. Addict Behav. 2022; 131:107329. http//:dx.doi 10.1016/j.addbeh.2022.107329
16. Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, Keeney E, Phillippo DM, Munafò MR, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Addiction. 2022;117(4):861-76. http//:dx.doi 10.1111/add.15675
17. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD013308. http//:dx.doi 10.1002/14651858.CD013308
18. Shang X, Guo K, E F, Deng X, Wang Y, Wang Z, Wu Y, et al . Pharmacological interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022. 24;13:1012433. http//dx.doi: 10.3389/fphar.2022.1012433
19. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. Ann Med. 2012;44(6):588-97. http//:dx.doi 10.3109/07853890.2012.705016
20. Kumar S, Kodela S, Detweiler JG, Kim KY, Detweiler MB. Bupropion-induced psychosis: folklore or a fact? A systematic review of the literature. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(6):612-7. http//: dx.doi 10.1016/j.

genhosppsych.2011.07.001
21. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4): Cd000031. http//:dx. doi 10.1002/14651858.CD000031.pub5
22. Etter J-F. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. Arch Intern Med. 2006;166(15):1553-9.
23. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. Thorax. 2013;68(11):1037-42.
24. Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014;18(33):1-120.
25. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019;114(11):1951-69.
26. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams K, Billing C, Reeves K et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006; 296:64–71
27. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 313:687-94.
28. Nides M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Jacobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). Nicotine Tob Res. 2021;23(10):1656-63.
29. Jacobs C, Fonseca M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Cain D. A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Dose-escalation Study to Evaluate the Tolerability and Safety of Cytisinicline in Adult Smokers. Nicotine Tob Res. 2022.
30. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. BMJ. 1995;311(7001):363-6.
31. Tønnesen P, Nørregaard J, Säwe U, Simonsen K. Recycling with nicotine patches in smoking cessation. Addiction. 1993;88(4):533-9.
32. Hughes JR, Grass JA, Pillitteri JL. Treatment resistant smokers: a pilot study of nicotine nasal spray and inhaler. J Addict Dis. 2000;19(1):95-100.
33. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(6):438-44.
34. Cupertino AP, Wick JA, Richter KP, Mussulman L, Nazir N, Ellerbeck EF. The impact of repeated cycles of pharmacotherapy on smoking cessation: a longitudinal cohort study. Arch Intern Med. 2009;169(20):1928-30.
35. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, Nackaerts K, Tseng LJ, McRae TD, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(3):390-6.
36. Windle SB, Filion KB, Mancini JG, Adye-White L, Joseph L, Gore GC, et al. Combination Therapies for Smoking Cessation: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. Am J Prev Med. 2016;51(6):1060-71.
37. Zhong Z, Zhao S, Zhao Y, Xia S. Combination therapy of varenicline and bupropion in smoking cessation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. Compr Psychiatry. 2019;95: 152125.
38. 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):129-39.
39. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(2): e5-e31. doi: 10.1164/rccm.202005-1982ST.
40. Lindson N, Klemperer E, Hong B, Ordóñez-Mena JM, Aveyard P. Smoking reduction interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;9(9):CD013183.
41. Ali A, Kaplan CM, Derefinko KJ, Klesges RC. Smoking Cessation for Smokers Not Ready t Quit: Meta-analysis and Cost-effectiveness Analysis. Am J Prev Med. 2018;55(2):253-62.
42. Asfar T, Ebbert JO, Klesges RC, Relyea GE. Do smoking reduction interventions promote cessation in smokers not ready to quit? Addict Behav. 2011;36(7):764-8.
43. Fornaro M, Carvalho AF, De Prisco M, Mondin AM, Billeci M, Selby P, et al. The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2022; 132:289-303.
44. 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.
45. Pinho S, Rocha V, Vieira-Coelho MA. Effectiveness of multimodal interventions focused on smoking cessation in patients with schizophrenia: A systematic review. Schizophr Res. 2021; 231:145-53. 31
46. Siskind DJ, Wu BT, Wong TT, Firth J, Kisely S. Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020;7(9):762-74.
47. Aldi GA, Bertoli G, Ferraro F, Pezzuto A, Cosci F. Effectiveness of pharmacological or psychological interventions for smoking cessation in smokers with major depression or depressive symptoms: A systematic review of the literature. Subst Abus. 2018;39(3):289-306.
48. Ahmed S, Virani S, Kotapati VP, Bachu R, Adnan M, Khan AM, et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Schizophrenia: A Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2018; 9:428.
49. Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Meta-Analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2010;12(5):e1-e8.
50. Evins AE, West R, Benowitz NL, Russ C, Lawrence D, McRae T, et al. Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Smoking Cessation Aids in Schizophrenia Spectrum Disorders: Subgroup Analysis of EAGLES. Psychiatr Serv. 2021;72(1):7-15.
51. Cardiac adverse effects of nicotine replacement therapy. Prescrire Int. 2015;24(166):292-3.
52. Grandi SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Cardiol. 2013;29(12):1704-11.
53. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis.

Circulation. 2014;129(1):28-41.
54. Pipe AL. Systematic review and meta-analysis: Network meta-analysis demonstrates the safety of pharmacotherapy for smoking cessation in cardiovascular patients. Evid Based Med. 2014;19(5):193.
55. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5(5):CD001837.
56. Sposito AC, Bonilha I, Luchiari B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. Obes Rev. 2021;22(6):e13224.
57. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2016;5(2).
58. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(1):e002458.
59. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. Am J Ther. 2013;20(3):235-46.
60. 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. JAMA Intern Med. 2018;178(5):622-31.
61. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. Eur Respir J. 2009;34(3):634-40.
62. Tsiapa G, Gkiozos I, Souliotis K, Syrigos K. Review: smoking cessation strategies in patients with lung disease. In Vivo. 2013;27(2):171-6.
63. van der Meer RM, Wagena E, Ostelo RWJG, Jacobs AJE, van Schayck OCP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003;2016(10).
64. van Eerd E, van der Meer RM, Reda AA, van Schayck CP, Kotz D. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;2013(9).
65. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD010744.
66. Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJWG, Jacobs JE, van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. Respir Med. 2004;98(9):805-15.
67. Wagena EJ, Van Der Meer RM, Ostelo RJWG, Jacobs JE, Van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a systematic review. Respir Med COPD Update. 2005;1(1):29-39.
68. Zarghami M, Taghizadeh F, Sharifpour A, Alipour A. Efficacy of guided self-change for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled clinical trial. Tob Induc Dis. 2019; 17:90.
69. Ellerbeck EF, Nollen N, Hutcheson TD, Phadnis M, Fitzgerald SA, Vacek J, et al. Effect of Long-term Nicotine Replacement Therapy vs Standard Smoking Cessation for Smokers With Chronic Lung Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2018;1(5):e181843.
70. Qin R, Liu Z, Zhou X, Cheng A, Cui Z, Li J, et al. Adherence and Efficacy of Smoking Cessation Treatment Among Patients with COPD in China. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16: 1203-14.
71. Le Mao R, Tromeur C, Paleiron N, Sanchez O, Gagnadoux F, Jouneau S, et al. Effect of Early Initiation of Varenicline on Smoking Cessation in COPD Patients Admitted for Exacerbation: The Save Randomized Clinical Trial. COPD. 2020;17(1):7-14.
72. Tønnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin Aet al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. Nicotine Tob Res 2005; 7: 139–148.
73. Gratziou Ch, Florou A, Ischaki E, Eleftheriou K, Sachlas A, Bersimis S et al.Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asthma under real life conditions. Respir Med. 2014; 108:577-83.
74. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. Respir Med. 2015 Nov; 109:1416-22.
75. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. Eur Respir J. 2015; 46:61-79.
76. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC. Arch Bronconeumol. 2013; 49:354–363
77. Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD003289.
78. Kim Y, Myung S-K, Jeon Y-J, Lee E-H, Park C-H, Seo HG, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: Meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(3):219-26.
79. Gray KM, Baker NL, McClure EA, Tomko RL, Squeglia LM, Saladin ME, et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Adolescent Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2019;173(12):1146-53.
80. Gray KM, Rubinstein ML, Prochaska JJ, DuBrava SJ, Holstein AR, Samuels L, et al. High-dose and low-dose varenicline for smoking cessation in adolescents: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(11):837-45.
81. Claire R, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD010078.
82. Grangé G, Berlin I, Bretelle F, Bertholdt C, Berveiller P, Blanc J, et al. Smoking and smoking cessation in pregnancy. Synthesis of a systematic review. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020;49(8):101847.
83. Blanc J, Tosello B, Ekblad MO, Berlin I, Netter A. Nicotine Replacement Therapy during Pregnancy and Child Health Outcomes: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(8).
84. Taylor L, Claire R, Campbell K, Coleman-Haynes T, Leonardi-Bee J, Chamberlain C, et al. Fetal safety of nicotine replacement therapy in pregnancy: systematic review and meta-analysis. Addiction. 2021;116(2):239-77.
85. Coleman T, Chamberlain C, Cooper S, Leonardi-Bee J. Efficacy and safety of nicotine replacement therapy for smoking cessation in pregnancy: systematic review and meta-analysis. Addiction. 2011;106(1):52-61.
86. Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, Melnikow J, Durbin S, Thomas RG. Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Persons:

Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(3):280-98.
87. Hendrick V, Suri R, Gitlin MJ, Ortiz-Portillo E. Bupropion Use During Pregnancy: A Systematic Review. Prim Care Companion CNS Disord. 2017;19(5):17r02160.
88. Turner E, Jones M, Vaz LR, Coleman T. Systematic Review and Meta-Analysis to Assess the Safety of Bupropion and Varenicline in Pregnancy. Nicotine Tob Res. 2019;21(8):1001-10.
89. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5(5):CD001837.
90. Grandi SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Cardiol. 2013;29(12):1704-11.
91. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking Cessation in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2018;121(9):1105-11.
92. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2016;133(1):21-30.
93. van den Brand FA, Nagelhout GE, Reda AA, Winkens B, Evers S, Kotz D, et al. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):Cd004305.
94. van den Brand FA, Candel M, Nagelhout GE, Winkens B, van Schayck CP. How Financial Incentives Increase Smoking Cessation: A Two-Level Path Analysis. Nicotine Tob Res. 2021;23(1):99-106.
95. van den Brand FA, Magnée T, de Haan-Bouma L, Barendregt C, Chavannes NH, van Schayck OCP, et al. Implementation of Financial Incentives for Successful Smoking Cessation in Real-Life Company Settings: A Qualitative Needs Assessment among Employers. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(24).
96. van den Brand FA, Nagelhout GE, Hummel K, Willemsen MC, McNeill A, van Schayck OCP. Does free or lower cost smoking cessation medication stimulate quitting? Findings from the International Tobacco Control (ITC) Netherlands and UK Surveys. Tob Control. 2019;28(Suppl 1):s61-s7.
97. van den Brand FA, Nagelhout GE, Winkens B, Chavannes NH, van Schayck OCP, Evers S. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of a work-place smoking cessation intervention with and without financial incentives. Addiction. 2020;115(3):534-45.

Conflicto de intereses:

- Carlos Rábade Castedo ha recibido honores por ponencias, cursos de patrocinio y participación en estudios clínicos de Aflofarm, GSK, Menarini, Mundipharma, Novartis Pfizer y Teva.
- José Ignacio de Granda Orive ha recibido honorarios por ponencias, asesoramiento científico, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones de Astra-Zeneca, Chiesi, Esteve, Faes, Gebro, Menarini y Pfizer.
- Juan Antonio Riesco Miranda ha recibido honorarios por asesoramiento científico y/o ponencias de Aflofarm, Astra-Zeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva.
- Eva de Higes Martínez ha recibido honorarios por: Astra- Zéneca, Bial, Boehringer, Chiesi, Esteve, FaesFarma, Ferrer, GSK, Mundiphasrma, Menarini, Novartis, Pfizer y Rovi.
- Ángela Ramos Pinedo declara que no tiene conflictos de interés.
- Eva Cabrera declara que no tiene conflictos de interés.
- Jaime Signes- Costa ha recibido honorarios por presentaciones , estudios clínicos y publicaciones de Aflofarm, Astra-Zeneca, Boehringer, Ferrer, GSK, Menarini,Pfizer y Rovi.
- Marcos García Rueda declara que no tiene conflicto de intereses.
- Esther Pastor Esplá ha recibido honorarios por presentaciones y colaboraciones de; Aflofarm,Bial,Chiesi,Faes, Ferrer ,Novartis y Pfizer.
- Carlos Jiménez Ruiz ha recibido honorarios por presentaciones y colaboraciones de Aflofarm , Bial, GSK , Menarini y Pfizer.