



Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006, Número 1

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>



Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	7
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	13
AGRADECIMIENTOS.....	14
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	14
NOTAS.....	14
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	14
REFERENCIAS.....	14
TABLAS.....	22
Characteristics of included studies.....	22
Characteristics of excluded studies.....	36
Characteristics of ongoing studies.....	37
Table 01 Suspected adverse events from national reporting schemes.....	38
CARÁTULA.....	39
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	41
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	42
01 Nortriptilina versus placebo.....	42
01 Abstinencia a largo plazo (6 a 12 meses).....	42
02 Eventos adversos de nortriptilina versus placebo. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita.....	43
02 Bupropion. Abstinencia durante un seguimiento de 6 meses o mayor.....	44
01 Bupropion versus placebo.....	44
02 Bupropion versus placebo. Duración de subgrupos de seguimiento.....	45
03 Bupropion versus placebo, Subgrupos de ámbito clínico o de reclutamiento.....	46
04 Bupropion 300 mg/día versus bupropion 150 mg/día.....	46
05 Bupropion versus placebo. Comparación indirecta del efecto del apoyo conductual.....	47
06 Bupropion para la prevención de la reincidencia.....	47
07 Bupropion versus parche de nicotina (abstinencia 12 meses).....	48
08 Bupropion como tratamiento de segunda línea inmediatamente después del fracaso del TRN.....	48
09 Bupropion para la reducción de daños.....	48

10 Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita.....	48
03 Bupropion versus nortriptilina.....	51
01 Abstinencia a largo plazo.....	51
04 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) versus placebo.....	52
01 Abstinencia a largo plazo.....	52
05 Otros antidepresivos representados por un único estudio (Ningún metanálisis).....	52
01 Abstinencia a largo plazo.....	52

Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T

Esta revisión debería citarse como:

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

(Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 14 de julio de 2004

Fecha de la modificación significativa más reciente: 14 de julio de 2004

RESUMEN

Antecedentes

Hay al menos dos motivos teóricos para creer que los antidepresivos podrían ayudar a abandonar el hábito de fumar. La retirada de la nicotina puede producir síntomas depresivos o precipitar un episodio depresivo grave que los antidepresivos podrían aliviar. La nicotina puede tener efectos antidepresivos que mantengan el hábito de fumar mientras que los antidepresivos pueden sustituir este efecto. Alternativamente, algunos antidepresivos pueden tener un efecto específico sobre las vías neurales subyacentes de la adicción a la nicotina, independiente de sus efectos antidepresivos.

Objetivos

El objetivo de esta revisión es evaluar el efecto de los antidepresivos como ayuda para el abandono a largo plazo del hábito de fumar. Entre los medicamentos se incluye bupropion, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, sertralina, triptófano y venlafaxina.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco (Cochrane Tobacco Addiction Group) que incluye ensayos indexados en MEDLINE, EMBASE, SciSearch y PsycINFO, y otras revisiones y resúmenes de congresos en marzo de 2004.

Criterios de selección

Se consideraron los ensayos aleatorios que compararan los antidepresivos con el placebo o un tratamiento alternativo para el abandono del hábito de fumar. También se incluyeron ensayos que comparaban diferentes dosis, mediante el tratamiento farmacológico para prevenir la reincidencia o la reanudación del abandono del hábito de fumar y mediante el tratamiento farmacológico para ayudar a los fumadores a reducir el consumo de cigarrillos. Se excluyeron ensayos con un seguimiento menor a seis meses.

Recopilación y análisis de datos

Se obtuvieron datos por duplicado sobre el tipo de población de estudio, la naturaleza del tratamiento farmacológico, las medidas de resultado, el método de asignación al azar y la compleción del seguimiento.

La principal medida de resultado fue la abstinencia del tabaco después de un seguimiento de al menos seis meses en pacientes que fumaban al inicio, expresada como un odds-ratio (OR). Se utilizó la definición más rigurosa de abstinencia para cada ensayo, y si era posible, las tasas de validación bioquímicas. Donde fue apropiado, se realizó un metanálisis mediante un modelo de efectos fijos.

Resultados principales

Hubo un ensayo del inhibidor de la monoaminoxidasa moclobemida y uno de la venlafaxina antidepresivo atípico. Ninguno de éstos detectó un beneficio a largo plazo significativo. Hubo cinco ensayos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; tres de la fluoxetina, uno de la sertralina y otro de la paroxetina. Ninguno detectó efectos significativos y no hubo pruebas de un beneficio significativo cuando se combinaron los resultados. Hubo 24 ensayos del bupropion y 6 ensayos de la nortriptilina. Cuando se utilizaron como único tratamiento farmacológico, el bupropion (19 ensayos, OR: 2,06; intervalos de confianza [IC] del 95%: 1,77 a 2,40) y la nortriptilina (4 ensayos, OR 2,79; IC del 95%: 1,70 a 4,59) duplicaron los odds del

abandono. En un ensayo, la combinación de bupropion y parche de nicotina produjo tasas de abandono ligeramente mayores que el parche solo, pero esto no se repitió en un segundo estudio. Dos ensayos del tratamiento prolongado con bupropion para prevenir la reincidencia después del cese inicial no mostraron un beneficio significativo a largo plazo. Existe un riesgo de aproximadamente 1 / 1000 de sufrir crisis convulsivas asociadas con el uso de bupropion. Todavía no se pueden probar las preocupaciones de si el bupropion puede aumentar el riesgo de suicidio.

Conclusiones de los autores

Los antidepresivos bupropion y nortriptilina ayudan en el abandono a largo plazo del hábito de fumar mientras que no ocurre lo mismo con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej. la fluoxetina). El hecho de que solamente algunas formas de antidepresivos ayudan en el abandono y que lo hacen independientemente de los síntomas depresivos indica fuertemente que su mecanismo de acción es independiente de su efecto antidepresivo.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Dos medicaciones empleadas utilizadas para el tratamiento de la depresión, el bupropion y la nortriptilina, ayudan a los fumadores que intentan dejar el tabaco

Los ensayos del bupropion (Zyban) para el abandono del hábito de fumar indican que puede duplicar las perspectivas de dejar el hábito. Los efectos secundarios del bupropion incluyen el insomnio, la sequedad bucal y las náuseas. Esta medicación también puede causar crisis convulsivas; en la dosis utilizada para el abandono del hábito de fumar, se estima que el riesgo es de 1 / 1000. El antidepresivo tricíclico nortriptilina también duplica las tasas de abandono. Los efectos secundarios de esta medicación incluyen náuseas y sedación. También puede provocar retención urinaria y puede resultar peligroso en sobredosis. La eficacia del bupropion y la nortriptilina no parece estar restringida a las personas con antecedentes de depresión o síntomas depresivos durante la abstinencia del hábito de fumar. No se ha mostrado de forma consistente que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, la fluoxetina) ayuden al abandono del hábito de fumar.

ANTECEDENTES

Mientras que el reemplazo de la nicotina se ha convertido en el tratamiento farmacológico más ampliamente utilizado para el abandono del hábito de fumar, algunas personas prefieren un tratamiento que no emplee la nicotina. Las observaciones de que los antecedentes de depresión son más frecuentes entre los fumadores en lugar de los no fumadores, que el cese puede precipitar la depresión y que la nicotina puede causar efectos antidepresivos proporcionaron razones para el estudio de las medicaciones antidepresivas para el abandono del hábito de fumar (Benowitz 2000; Kotlyar 2001).

Los siguientes antidepresivos han sido investigados en cuanto a sus efectos sobre la conducta ante el hábito de fumar en al menos un estudio:

- * los antidepresivos tricíclicos (ATC): doxepina, imipramina y nortriptilina
- * el inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) moclobemida
- * los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina y sertralina
- * los antidepresivos atípicos: bupropion, triptófano y venlafaxina

Este metanálisis complementa las revisiones cualitativas previas acerca de la eficacia de los fármacos anteriormente mencionados

para el abandono del hábito de fumar (Aubin 2002; Hausteine 2003; Hughes 1994; Jorenby 2002; Martinez-Raga 2003; RCP 2000; Richmond 2003; Tonstad 2002; Tracey 2002; West 2000; West 2003).

El interés de esta revisión y del metanálisis se centra en ensayos que proporcionan evidencia acerca de un efecto sobre el abandono del hábito de fumar a largo plazo. Éstos se describen en la sección Resultados. Para el tratamiento farmacológico para el que todavía faltan datos a largo plazo, se describieron brevemente los resultados de los ensayos a corto plazo excluidos en la sección Descripción de estudios.

OBJETIVOS

Evaluar las pruebas para la eficacia y la seguridad en la ayuda para el abandono a largo plazo del hábito de fumar de las medicaciones con propiedades antidepresivas que incluyen: bupropion, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, triptófano, sertralina y venlafaxina.

Para cada medicación identificada por haberse utilizado en un ensayo para el abandono del hábito de fumar, se probó la hipótesis de que era más efectivo que el placebo, o un

tratamiento alternativo, para lograr el abandono a largo plazo del hábito de fumar.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Para la eficacia, se examinaron los ensayos aleatorios que comparaban antidepresivos con placebo o con un control terapéutico alternativo, o que comparaban dosis diferentes de un antidepresivo que informaba seguimientos de seis meses o más largos. Por seguridad, se examinaron los datos de ensayos controlados aleatorios y los datos de vigilancia postcomercialización no aleatorios.

Tipos de participantes

Fumadores actuales o los que abandonaron el hábito de fumar recientemente (para ensayos de prevención de la reincidencia).

Tipos de intervención

Tratamiento con cualquier medicación con propiedades antidepresivas para ayudar cualquier intento de abandonar el hábito de fumar o para prevenir la reincidencia; o en el caso de los ensayos para la reducción de daños, para reducir el número de cigarrillos fumados y ayudar al posterior abandono.

Tipos de medidas de resultado

La eficacia se midió vía a) la abstinencia del tabaco, evaluada en el seguimiento al menos seis meses del inicio del tratamiento o b) para los ensayos de la reducción de daños, la incidencia de la reducción del consumo de cigarrillos al 50% o menos del inicial y la abstinencia. La seguridad se evaluó mediante la incidencia de otros eventos adversos graves y abandonos debido a eventos adversos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron estudios del registro especializado del Grupo de Adicción al Tabaco. Se hallaron todos los ensayos que utilizaban un tratamiento farmacológico diferente de la nicotina, la clonidina o la lobelina para el abandono del hábito de fumar, y se seleccionaron para su inclusión en esta revisión los que utilizaban medicamentos generalmente clasificados por tener un efecto antidepresivo. La fecha de la búsqueda más reciente fue 31 de marzo de 2004. Se verificaron las listas de referencias de estos estudios, las revisiones recientes de tratamientos farmacológicos sin nicotina y resúmenes de los congresos de la Society for Research on Nicotine and Tobacco. Para cada medicación hallada en estas fuentes se efectuaron búsquedas en MEDLINE (vía Webspirs y PubMed, 31/3/2004) y EMBASE (vía Webspirs, 31/3/2004) mediante el nombre de la medicación y el "hábito de fumar" como término de texto libre. Se hallaron varios estudios al establecer contacto con los investigadores en el área.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

LS y TL obtuvieron de forma independiente los datos sobre el número de participantes del estudio que habían abandonado el hábito de fumar al final del seguimiento.

En cada estudio se utilizaron los criterios disponibles más estrictos para definir el cese, de esta manera se obtuvieron las cifras para la abstinencia sostenida en preferencia a la prevalencia puntual en que se presentaron las dos. En los estudios que utilizaron la validación bioquímica del cese, se consideró que solamente aquellos sujetos que cumplieron con los criterios para la abstinencia bioquímicamente confirmada habían abandonado el tabaco. Se consideró que los sujetos de cada grupo perdidos durante el seguimiento eran fumadores recurrentes. En la medida de lo posible se utilizó un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis). Cuando pareció que los sujetos estaban asignados al azar pero no estaban incluidos en los datos presentados por el autor, se mencionó esto en la descripción de estudios (ver "Características de estudios incluidos"). La suposición de que las personas perdidas durante el seguimiento son fumadoras asegurará que las tasas de abandono reales son conservadoras, pero no llevará necesariamente a efectos de tratamiento relativos y conservadores (p.ej. odds-ratios [OR]) si la pérdida durante el seguimiento es mayor en el grupo de control (Hall 2001). En la actualidad algunos estudios utilizan métodos alternativos para los modelos de los efectos, lo que tiene en cuenta los datos faltantes (Hall 2001; Niaura 2002). Cuando se observaron pérdidas diferenciales o se informaron resultados que utilizaban modelos alternativos se consultó si los resultados del metanálisis eran sensibles al uso de diferentes denominadores.

Se aportan datos sobre el número de personas que abandonaron el hábito de fumar en los grupos de tratamiento y control, y un odds-ratio con intervalos de confianza del 95% en el Resumen de los análisis. Un odds-ratio mayor de 1,0 indica un odds de abandono más grande en el grupo de tratamiento que en el grupo de control. Para cada tipo de medicación en que se identificó más de un ensayo elegible, se calculó una estimación metanalítica del tamaño del efecto más probable mediante el método Mantel-Haenszel (Mantel 1959). En las versiones de la revisión hasta el 2003, se utilizó el método de Peto para combinar los odds-ratios (Yusuf 1985). Este método puede aportar resultados sesgados cuando los grupos del estudio tienen tamaños de muestra desiguales. Debido a que éste es ahora el caso de algunos ensayos de bupropion, se ha cambiado la estadística de resumen para todos los metanálisis. En la mayoría de los casos, la diferencia entre los dos métodos es pequeña y en ningún caso ésta modifica las conclusiones. Para investigar la heterogeneidad estadística ahora se utiliza la estadística I^2 , obtenida mediante la fórmula $[(Q-g)/Q] \times 100\%$, en la cual Q es la estadística de ji cuadrado, y g representa los grados de libertad (Higgins 2003). Esto describe el porcentaje de variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar). Un valor

superior al 50% se puede considerar una heterogeneidad apreciable. A pesar de que se proporciona un resumen estadístico, las conclusiones que pueden derivarse de él deben ser cautelosas. En los casos en donde los ensayos son pequeños y con un número reducido, los intervalos de confianza serán amplios. La derivación de la estadística de resumen implícitamente asume que los datos de todos los ensayos aleatorios están disponibles sin ningún sesgo debido a la no publicación de resultados no alentadores o a la exclusión de individuos asignados al azar. Hay pruebas de que el sesgo de publicación ocurre en el ámbito de la investigación del abandono del hábito de fumar, (Egger 1997) y esta cuestión se trata aún más en la revisión Cochrane del tratamiento de reemplazo de nicotina (TRN) (Silagy 2004). Se incluyeron estudios no publicados o estudios que se encuentran solamente en forma de resumen en donde estaban disponibles suficientes detalles. Se estableció contacto con los autores para solicitar datos adicionales cuando fue necesario.

Se consideró un metanálisis de subgrupos según el nivel del apoyo adicional que utilizaba los mismos criterios aplicados en la revisión Cochrane del TRN (Silagy 2004); sin embargo, actualmente no hay suficientes ensayos de un tratamiento farmacológico administrado en diferentes condiciones de apoyo para continuar este análisis.

Efectos adversos: Se resumen los eventos adversos informados en los ensayos clínicos para el abandono del hábito de fumar en tablas en la sección resultados para las medicaciones que han mostrado pruebas de la eficacia (bupropion, nortriptilina) y en la tabla estudios incluidos para las demás. El número de personas que han recibido bupropion en los ensayos sobre el abandono del hábito de fumar es todavía relativamente pequeño, de manera que hay un poder limitado para estimar con exactitud el riesgo de eventos adversos poco comunes. Dado que en algunos países se ha cuestionado la seguridad de los antidepresivos autorizados para el abandono del hábito de fumar, se han complementado los datos del ensayo con los datos de estudios observacionales que incluyen esquemas nacionales de vigilancia postcomercialización, cuando fue posible calcular un denominador. Estos datos se resumen en una tabla. Se incluyeron datos observacionales para los antidepresivos no autorizados actualmente para el abandono del hábito de fumar o los datos para estos antidepresivos cuando se utilizan para tratar la depresión.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Fueron incluidos treinta y seis estudios: cinco de nortriptilina, uno de moclobemida, tres de fluoxetina, uno de paroxetina, uno de sertralina, 24 de bupropion y uno de venlafaxina. Incluye un ensayo que compara la nortriptilina y el bupropion entre sí y con el placebo. (Hall 2002). Un ensayo comparó el parche de nicotina y el bupropion entre sí, con el tratamiento combinado y con el placebo. (Jorenby 1999). En todos los estudios sobre el cese, se comenzó el tratamiento farmacológico varios días

antes de la fecha de abandono en la que los fumadores dejaban de hacerlo de manera abrupta. La duración del tratamiento para todos los tipos de medicación era habitualmente entre 7 y 12 semanas. Dos ensayos que utilizaban bupropion para la prevención de la reincidencia ofrecieron un tratamiento farmacológico de 6 (Hurt 2003) o 12 meses (Hays 2001). Varios de los ensayos compararon la eficacia de la medicación cuando se la acompañaba con diferentes niveles de terapia conductual. Solamente se consideraron estos ensayos cuando tenían un diseño para permitir una evaluación de cualquier interacción entre el apoyo conductual y la eficacia de la medicación.

Todos los estudios excluyeron a los fumadores con una depresión actual, pero muchos incluyeron fumadores con antecedentes de depresión. Se pueden encontrar detalles adicionales sobre el diseño de los estudios en la tabla "Características de los estudios incluidos".

Se excluyeron 30 estudios. Éstos incluyen estudios a corto plazo y basados en el laboratorio. Para las medicaciones de las cuales se dispone de escasas o ninguna prueba proveniente de estudios a largo plazo, se describen brevemente los resultados de los ensayos a corto plazo excluidos. Las razones para la exclusión aparecen en la tabla "Características de los estudios excluidos". Los documentos que informan más resultados o análisis de subgrupos de los estudios incluidos se mencionan como referencias bajo el identificador del estudio. Dos ensayos están en espera de evaluación; uno debido a que se espera obtener aclaraciones de los autores (Swanson 2003) y uno porque el informe se identificó después de la fecha de búsqueda y no se ha obtenido todavía (Gorecka 2003).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Doxepina

No ha habido estudios a largo plazo de este antidepresivo tricíclico serotoninérgico. Se ha evaluado en un único ensayo pequeño con un seguimiento a corto plazo (Edwards 1989). El tratamiento se realizó con 150 mg de doxepina diarios durante las tres semanas previas al día de abandono y cuatro semanas después del mismo. Los sujetos perdían el derecho a un depósito de 135 dólares si no lograban dejar el tabaco durante siete días. Dos meses después del abandono, el 78% (7/9) del grupo de doxepina y el 10% (1/10) del grupo de placebo informaron la abstinencia, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,02$). Sin embargo, una semana después de dejar el tabaco, las tasas de abstinencia que utilizaban criterios de abstinencia rigurosos y validados no lograron detectar una diferencia estadísticamente significativa. Entre los síntomas del retiro, hubo una diferencia significativa entre los grupos sólo en cuanto al deseo.

Imipramina

No hubo estudios a largo plazo de este antidepresivo tricíclico noradrenérgico. Un ensayo (Jacobs 1971) comparó la imipramina (25 mg, tres veces al día) con la lobelina, la dextroanfetamina, el placebo y un control no farmacológico. Algunos participantes asistieron a las sesiones de apoyo

grupales. Después de tres meses, las tasas de éxito, que incluían una reducción en el hábito de fumar menor al 10% inicial, eran del 56% (10/18) para la imipramina, del 40% (6/15) para el placebo y del 69% (27/39) para el control no farmacológico. Estas diferencias no eran estadísticamente significativas.

Nortriptilina

Se informaron seis estudios de nortriptilina con un seguimiento a largo plazo. Hall y colegas realizaron tres de los mismos. El primero (Hall 1998) investigó la nortriptilina versus el placebo en un diseño factorial 2x2 que también comparaba una intervención conductual-cognitiva de tratamiento del estado de ánimo versus una educación de la salud estándar. El segundo (Hall 2002) comparó la nortriptilina con el placebo y también el bupropion en un diseño 3x2 que también comparaba el tratamiento médico solo con una intervención de tratamiento de conducta psicosocial. El tercer estudio también tenía un diseño factorial 2x2 y comparaba el tratamiento breve (12 semanas) versus el prolongado (52 semanas) y la nortriptilina versus el placebo, en que todos los grupos también recibían un parche de nicotina. El tratamiento prolongado recibió una terapia conductual y un tratamiento con nortriptilina prolongados. Debido a que el régimen de nortriptilina breve es similar al de los otros ensayos de nortriptilina, se presentan los resultados de la nortriptilina breve versus el placebo y la nortriptilina prolongada versus el placebo por separado (Hall 2004 Brief; Hall 2004 Extended). Prochazka y colegas realizaron dos estudios. El primero (Prochazka 1998) utilizó nortriptilina versus placebo con una intervención conductual de dos sesiones grupales y 12 visitas de seguimiento individuales. El segundo, informado en un resumen (Prochazka 2001), investigó la nortriptilina versus el placebo con el parche de nicotina y un breve asesoramiento conductual para todos los participantes. Un estudio brasileño (Da Costa 2002) examinó la nortriptilina durante seis semanas. Todos los estudios usaron dosis de 75 a 100 mg/día o dosis tituladas para los niveles séricos recomendados para la depresión. Tres de los estudios informaron las tasas de abstinencia continuas de 12 meses (Hall 1998; Hall 2002; Hall 2004 Brief; Hall 2004 Extended) y tres informaron tasas de seis meses (Da Costa 2002; Prochazka 1998; Prochazka 2001). Todos los estudios excluyeron los participantes con una depresión actual pero incluyeron algunos con antecedentes de depresión.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Moclobemida

La moclobemida es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A. Debido a que el tabaco actúa como un inhibidor de la monoaminoxidasa A, la sustitución del tabaco por la moclobemida puede ayudar a abandonar el hábito. Esto se investigó en un ensayo controlado con placebo a largo plazo realizado en Francia (Berlin 1995A). El tratamiento con 400 mg/día comenzó una semana antes del día del inicio de la abstinencia y continuó durante dos meses, con una reducción de 200 mg/día durante un mes más. No se proporcionó

asesoramiento conductual alguno. El seguimiento final fue de 12 meses.

Selegilina

Aunque se incluyó la selegilina en una versión anterior de esta revisión ahora se la excluye de la inclusión formal porque, aunque es un inhibidor reversible monoaminoxidasa B, se utiliza casi exclusivamente como tratamiento para la enfermedad de Parkinson y muy raramente como antidepresivo. Se ha demostrado que reduce la conducta ante el hábito de fumar en circunstancias de laboratorio y que reduce el deseo durante dos días de intentos de abstinencia (Houtsmuller 2002). Se publicaron dos ensayos de selegilina para el abandono del hábito de fumar (Biberman 2003; George 2003) y se han presentado los resultados preliminares de otro (Brauer 2000). Sus resultados no se evalúan en esta revisión.

Lazabemida

Este inhibidor selectivo de monoaminoxidasa B se evaluó en un estudio exploratorio, de ocho semanas y de búsquedas de dosis (Berlin 2002). El ensayo se detuvo de manera anticipada debido a una toxicidad hepática observada en los ensayos de las medicaciones para otras indicaciones, y no se desarrolla más la lazabemida. Las tasas de abandono continuas de cuatro semanas al final del tratamiento, que incluyen todos los abandonos como fracasos del tratamiento, fueron del 17% (18/108) para los 200 mg/día, del 11% (12/108) para los 100 mg/día y del 9% (10/114) para el placebo.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Fluoxetina

Se informaron los detalles suficientes de tres ensayos con un seguimiento a largo plazo para ser incluidos. Un ensayo multicéntrico que comparaba 30 mg diarios, 60 mg diarios o el placebo durante diez semanas con un seguimiento de seis meses después de la fecha de abandono (Niaura 2002); un ensayo no publicado utilizó una dosis de 60 mg durante 12 semanas con un seguimiento de seis meses (Spring 2004); un tercer ensayo de la fluoxetina 20 mg/día versus placebo como complemento al inhalador de nicotina (Blondal 1999). En todos los ensayos, los participantes no padecían una depresión actual pero tenían antecedentes de depresión.

Se excluyeron otros estudios a corto plazo. Un estudio investigó 14 semanas de fluoxetina (40 mg/día) o dexfenfluramina (30 mg/día) versus placebo en 97 mujeres de peso normal en un estudio que investigaba los efectos de estas medicaciones en el control del aumento de peso después del cese (Spring 1995). Este estudio halló una tasa de abstinencia aparentemente inferior con fluoxetina (20%) que con placebo (31%) a los tres meses, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Pomerleau 1991 y Dalack 1995 también informaron estudios sobre la fluoxetina en los fumadores que intentaban dejar el hábito de fumar, pero consideraron los resultados diferentes a los de la abstinencia. Un ensayo que evaluaba la fluoxetina (20 ó 40 mg/día) como un complemento al parche de nicotina no

ha informado resultados a largo plazo por grupo de tratamiento. No hubo efectos a corto plazo significativos (Saules 2004). Otro ensayo multicéntrico patrocinado por la compañía farmacéutica se completó pero sus resultados nunca se presentaron o publicaron.

Paroxetina

Un ensayo con un seguimiento de seis meses evaluó la paroxetina (40 mg, 20 mg o placebo) durante nueve semanas como complemento al parche de nicotina (Killen 2000).

Sertraline

Un ensayo con un seguimiento de seis meses evaluó la sertralina (200 mg/día) durante 11 semanas versus el placebo conjuntamente con seis sesiones de asesoramiento individual. Hubo 134 participantes, todos fumadores actuales con antecedentes de una depresión mayor. (Covey 2002).

Citalopram / zimelidina

Un estudio utilizó un diseño cruzado (cross-over) a corto plazo para investigar el efecto de los ISRS citalopram o zimelidina sobre la conducta ante el hábito de fumar de los alcohólicos que no intentaban dejar el tabaco. El consumo de cigarrillos no cambió significativamente entre los períodos con medicaciones activas y con placebo (Sellers 1987).

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Bupropion

Este antidepresivo posee acciones tanto dopaminérgicas como adrenérgicas, y también parece ser un antagonista en el receptor acetilcolinérgico nicotínico (Fryer 1999). Puede funcionar mediante el bloqueo de los efectos de la nicotina y el alivio del retiro (Cryan 2003). Puede tener un efecto en parte mediante la reducción del estado de ánimo deprimido (Lerman 2002a). Se autorizó para el uso en el abandono del hábito de fumar en muchos países.

Se incluyeron veinticuatro estudios con un seguimiento a largo plazo. Veinte estudios controlados con placebo de bupropion para el cese inicial incluyen más de 6000 pacientes. Diez informaron tasas de abstinencia a los 12 meses del inicio del tratamiento y nueve tenían un seguimiento de seis meses. A menos que se mencionara de otro modo, los estudios informaron medidas de una abstinencia prolongada. En dos estudios, Ferry y colegas evaluaron el bupropion 300 mg/día versus placebo (Ferry 1992; Ferry 1994). Todos los participantes también asistieron a las reuniones sobre el abandono del hábito de fumar y la prevención de recaídas. Estos estudios han sido presentados solamente en forma de resumen. Se obtuvieron las tasas de abstinencia a los 12 meses a partir del autor. Un estudio multicéntrico (Hurt 1997) evaluó la liberación sostenida (LS) de bupropion en dosis de 100 mg/día, 150 mg/día o 300 mg/día en comparación con el placebo durante siete semanas. El grupo de 300 mg se compara con el placebo en el análisis principal. La publicación principal para este estudio informó tasas de abstinencia de prevalencia puntual. Glaxo Wellcome proporcionó tasas de abstinencia continuas a los 12 meses. Un segundo estudio multicéntrico comparó un tratamiento

combinado LS de bupropion de 300 mg más el parche transdérmico de nicotina con bupropion solo, el parche solo y placebo en un diseño factorial (Jorenby 1999). Otro estudio multicéntrico reclutó participantes con una moderada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se han publicado tasas de abstinencia a los seis meses; se utilizan tasas no publicadas a los 12 meses de un resumen en el metanálisis (Tashkin 2001). Un estudio reclutó fumadores que anteriormente no habían logrado dejar el hábito por medio del uso de bupropion, (Gonzales 2001). Un estudio comparó bupropion, nortriptilina y placebo cruzados con dos intensidades de asesoramiento, en un diseño factorial (Hall 2002). Se realizaron tres estudios en diversos países: Tonnesen 2003 reclutó fumadores de ocho países, Tonstad 2003 reclutó fumadores con enfermedad cardiovascular estable en diez países, y Zellweger 2001 (todavía no se publicó en su totalidad, los datos también fueron presentados por Puska) reclutó doctores y enfermeras de 12 países europeos. Un estudio pequeño reclutó veteranos con trastornos de estrés postraumáticos (Hertzberg 2001, N=15). Dos estudios pequeños evaluaron el bupropion para el abandono del hábito de fumar en fumadores con esquizofrenia (Evins 2001, N=18; Evins 2003, N=56; George 2002, N=32). Otras poblaciones de estudio incluyen fumadores afroestadounidenses de los EE.UU. (Ahluwalia 2002), voluntarios de la comunidad francesa (Lebargy 2003) y empleados del hospital danés (Dalsgard 2004). Collins 2004 reclutó voluntarios de la comunidad en los EE.UU., con una hipótesis específica de los efectos diferenciales en mujeres y hombres. Un estudio no publicado comparó una combinación de bupropion con un chicle de 4 mg con bupropion con chicle de placebo, y el bupropion de placebo con el chicle de placebo (Piper 2004). El bupropion con el grupo de chicle de placebo se compara con el bupropion de placebo y el grupo de chicle de placebo en este análisis. Dos ensayos compararon el bupropion con el placebo como agregado al parche de nicotina: el ensayo factorial anteriormente mencionado (Jorenby 1999) y un estudio no publicado (Simon 2002).

Otros cuatro estudios no que evaluaban el bupropion para el cese en comparación con un control de placebo se incluyeron en metanálisis separados. Un estudio sin un control con placebo (Swan 2003) comparó dosis de bupropion de 300 mg/día y 150 mg/día cruzadas con dos niveles de apoyo conductual en un diseño factorial. Los grupos de apoyo conductual fracasaron y los grupos de dosis-respuesta se combinaron con los grupos de dosis equivalentes de Hurt 2003.

Dos estudios evaluaron el bupropion SR para la prevención de la recaída. Los primeros fumadores reclutados habían permanecido abstinentes durante las siete semanas de tratamiento abierto con bupropion (Hays 2001). En el grupo de tratamiento, el bupropion se proporcionó durante un adicional de 45 semanas versus un placebo. El seguimiento continuó durante un año después de la finalización del tratamiento. Un segundo ensayo (Hurt 2003) asignó al azar a personas que dejan el tabaco con éxito después de ocho semanas de tratamiento

con parches de nicotina en comparación con seis meses de bupropion o placebo. El estudio informó tasas de abandono de la prevalencia puntual seis meses después del final de este período. Este estudio también asignó al azar a fumadores que no habían dejado con éxito, el bupropion o placebo. Los resultados de seis meses para estas condiciones se obtuvieron a partir de los autores.

Un estudio evaluó el bupropion para reducir el hábito de fumar en las personas que no desean realizar un intento de dejar de pero deseaban disminuir el hábito (Hatsukami 2004). Durante el tratamiento, si los participantes decidían que querían intentar dejar el hábito, se matriculaban en un programa de abandono en el que continuaban con la ingesta de bupropion y luego se sometían a un seguimiento de 19 semanas.

Dos ensayos controlados con placebo estudiaron el uso del bupropion para el abandono del hábito de fumar sin humo (Dale 2002; Glover 2002). Estos ensayos se excluyeron de la presente revisión pero se incluyeron en la revisión Cochrane de las intervenciones para el abandono del hábito de fumar sin humo. (Ebbert 2004).

La mayoría de los ensayos de bupropion excluyeron a los participantes con una depresión actual, pero no a los que contaban con antecedentes de depresión. Un estudio (Ahluwalia 2002) incluyó a los participantes que podían haber padecido una depresión (es decir, varios presentaron una puntuación D-CES de más de 16). Dos estudios excluyeron explícitamente a los participantes con antecedentes de una depresión mayor (Dalsgard 2004) o cualquier trastorno psiquiátrico (Collins 2004). Entre los estudios que registraban la prevalencia de antecedentes de depresión al inicio, la proporción varió entre el 6% (Hatsukami 2004) y el 44% (Swan 2003), pero habitualmente fue del 20% al 30%.

Triptófano

El triptófano puede poseer propiedades antidepresivas debido a que aumenta el nivel de serotonina. No hubo estudios a largo plazo informados. Bowen y colegas señalaron que esta acción de aumento en la serotonina junto con una dieta alta en carbohidratos podría aliviar el efecto negativo de la abstinencia del tabaco. Se compararon el l-triptófano oral (50 mg/kg/día) y las instrucciones para seguir una dieta alta en carbohidratos y baja en proteínas con las píldoras de placebo y las instrucciones para seguir una dieta baja en carbohidratos (Bowen 1991). Los participantes de los dos grupos también recibieron cuatro sesiones de terapia grupal de varios componentes, dos horas a la semana. Después de las dos semanas posteriores a la fecha de cese objetivo, el 75% (12/16) del grupo de triptófano y dieta alta en carbohidratos resultó abstinentes versus el 47% (7/15) del grupo placebo y dieta con un bajo contenido de carbohidratos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Venlafaxina

Este antidepresivo inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina. Un ensayo, informado en un resumen, comparó

la venlafaxina en una dosis de hasta 225 mg/día con un placebo para 136 fumadores que también recibieron un tratamiento con parches de nicotina y nueve breves sesiones individuales de asesoramiento; el seguimiento fue de 12 meses (Cinciripini 1999). Un estudio a corto plazo no publicado (Frederick 1997) no informó diferencias en las tasas de abstinencia a las ocho semanas y efectos secundarios frecuentes en el grupo de tratamiento.

CALIDAD METODOLÓGICA

Todos los ensayos utilizaron controles de placebo además de aquellos que comparaban las dosis de un tratamiento farmacológico. Todos los ensayos se describieron como aleatorios, pero no todos informaron acerca de la asignación al azar y los métodos de la misma en forma detallada. Ocho estudios (31%) calificaron con A por describir un método de asignación que tenía probabilidad de asegurar que la asignación al tratamiento era oculta. Todos los otros ensayos calificaron con B porque no se describió el método de asignación. La definición de abstinencia no siempre fue explícita y no siempre se usó la validación bioquímica del estado respecto del hábito de fumar autoinformado; sin embargo, todos menos uno de los estudios de bupropion (Swan 2003) y todos menos uno de los estudios de nortriptilina (Da Costa 2002) para el que había detalles disponibles, utilizaron la comprobación bioquímica. En los casos en que se informó, se utilizaron tasas de abstinencia prolongada a pesar de que éste no fuese el resultado primario. La mayoría de las tasas de abstinencia prolongada se basa en la abstinencia autoinformada sin hojas de papel desde aproximadamente el día 22 o el inicio de la tercera semana después de la fecha de abandono objetivo (FAO) en adelante y se valida en los seguimientos intermedios y finales.

Los detalles adicionales sobre la metodología de los ensayos individuales se proporcionan en la tabla "Características de los estudios incluidos". De forma coherente con los métodos Cochrane, se incluyó un número de ensayos que solamente se publicaron como resúmenes que tienen información limitada sobre cuestiones metodológicas (Clarke 2002). Para algunos estudios, se ha obtenido información adicional a partir de los autores o de las compañías farmacéuticas que los financiaron. El uso de los datos no publicados en el metanálisis se observa en la tabla de Estudios incluidos.

RESULTADOS

[Los números de los gráficos identifican la figura en que se presentan los diagramas de los resultados de los ensayos y las estimaciones combinadas]

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Cuatro de seis ensayos de nortriptilina informaron un aumento estadísticamente significativo en las tasas de abandono durante el seguimiento a largo plazo. Aunque el estimación combinada

indicó pruebas de un beneficio significativo (Odds-ratio [OR]: 2,14; intervalos de confianza del 95% [IC]: 1,49 a 3,06; Gráfico 01.01), hubo pruebas marginales de una heterogeneidad estadística ($I^2 = 47,2\%$, los valores superiores al 50% indican una heterogeneidad apreciable). Esto fue sumamente evidente en la gran heterogeneidad dentro de los dos estudios (uno con dos comparaciones) en los que la nortriptilina se comparó con el placebo como complemento al parche de nicotina (Hall 2004 Brief; Hall 2004 Extended; Prochazka 2001) ($I^2 = 60\%$). En este subgrupo, el efecto de la nortriptilina no fue significativo (OR: 1,53; IC del 95%: 0,90 a 2,61). En el grupo de cuatro estudios en que la nortriptilina fue el único tratamiento farmacológico (Da Costa 2002; Hall 1998; Hall 2002; Prochazka 1998) hubo pruebas pequeñas de heterogeneidad ($I^2 = 29\%$) y hubo un beneficio significativo del tratamiento (OR: 2,79; IC del 95%: 1,70 a 4,59). Los antecedentes de la depresión no parecían modular la eficacia de la nortriptilina en un estudio, pero los números de los subgrupos resultaron pequeños (Hall 1998). En dos estudios, la intensidad de la terapia conductual complementaria no influyó en el OR del tratamiento activo versus placebo (Hall 1998; Hall 2002). En el estudio del tratamiento prolongado (duración más larga del tratamiento con nortriptilina y terapia conductual) versus tratamiento breve (similar a otros ensayos de nortriptilina), los intervalos de confianza para la nortriptilina versus el placebo incluían 1,0 (es decir, no había pruebas de un efecto) para cada tratamiento. El tratamiento prolongado aumentó las tasas absolutas de la abstinencia y el OR para la nortriptilina (1,59 versus 0,55) pero este aumento no fue estadísticamente significativo. No se informaron estudios de dosis-respuesta con nortriptilina. Ningún estudio proporcionó pruebas de un efecto diferencial de la nortriptilina en los fumadores con o sin antecedentes de depresión.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Un ensayo de moclobemida (Berlin 1995A) halló una tendencia hacia un efecto que era significativo en el seguimiento de seis meses pero ninguna diferencia significativa en cuanto a la abstinencia en el seguimiento de 12 meses (OR: 1,76; IC del 95%: 0,61 a 5,07; Gráfico 05.01.01). El ensayo tampoco detectó un efecto sobre los síntomas del retiro.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) (Gráfico: 04.01)

Un ensayo multicéntrico de fluoxetina (Niaura 2002) halló un pequeño beneficio a corto plazo de la fluoxetina de mayor dosis, pero esto no se mantuvo. A pesar de que este informe sugirió que la fluoxetina era efectiva para algunos subgrupos post hoc, las tasas de abandono basadas en la muestra del tipo intención de tratar (intention-to-treat) después de seis meses fueron similares para las dos dosis y para el placebo, y los intervalos de confianza hicieron improbable que se perdiera un beneficio clínicamente significativo. Un segundo ensayo no publicado mostró una tendencia no significativa hacia una tasa de abandono inferior en el grupo de fluoxetina (Spring 2004). En un tercer ensayo, la inclusión de una dosis baja (20 mg/día) de

fluoxetina no aumentó las tasas de abandono sobre el inhalador de nicotina solo, aunque los intervalos de confianza fueron amplios (OR: 0,88; IC del 95%: 0,34 a 2,27; Blondal 1999).

Un ensayo que comparaba dos dosis de paroxetina con placebo como complemento del parche de nicotina no logró mostrar un efecto en las tasas de abandono a los seis meses (Killen 2000). Las tasas de abstinencia prolongadas no difirieron significativamente del placebo a los seis meses para 40 mg (OR: 1,32; IC del 95%: 0,62 a 3,28) o 20 mg (OR: 0,91; IC del 95%: 0,41 a 2,00). Hubo diferencias significativas solamente en el seguimiento de cuatro semanas.

Un ensayo de sertralina no logró mostrar un efecto sobre el abandono del hábito de fumar (Covey 2002). Las tasas de abstinencia de prevalencia puntual no difirieron significativamente a los seis meses después del tratamiento (OR: 0,67; IC del 95%: 0,25 a 1,78) o en cualquier evaluación anterior.

El OR estimado y combinado entre los cinco ensayos de ISRS fue 0,90 (IC del 95%: 0,68 a 1,18). La restricción del metanálisis a los tres ensayos (Covey 2002; Niaura 2002; Spring 2004) en que la medicación antidepresiva no era un complemento al TRN, no alteró la conclusión de que no había pruebas de un beneficio clínicamente importante (OR: 0,83; IC del 95%: 0,59 a 1,17).

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Bupropion para la inducción del cese en comparación con un control de placebo

Se distinguió entre 19 ensayos en los que el bupropion fue el único tratamiento farmacológico y dos ensayos en que todos los participantes también utilizaron el TRN. (Jorenby 1999 contribuyó con grupos para ambos subgrupos.) Hubo una heterogeneidad significativa entre los resultados de los dos estudios en el subgrupo de TRN (Jorenby 1999; Simon 2002) de modo que éstos no se combinaron con el subgrupo sin TRN. Basado en 19 ensayos de bupropion solo, con más de 4000 participantes, el OR combinado fue 2,06 (IC del 95%: 1,77 a 2,40; Gráfico 02.01.01). Diez de estos ensayos tuvieron un seguimiento de 12 meses (Ferry 1992; Ferry 1994; Gonzales 2001; Hall 2002; Hurt 1997; Jorenby 1999; Tashkin 2001; Tonnesen 2003; Tonstad 2003; Zellweger 2001) y en nueve fue de seis meses (Ahluwalia 2002; Collins 2004; Dalsgard 2004; Evins 2001; Evins 2003; George 2002; Hertzberg 2001; Lebargy 2003; Piper 2004). No hubo pruebas de la comparación indirecta de que el tamaño del efecto difería según la duración del seguimiento (Gráfico 02.02). Aunque no hubo pruebas de la heterogeneidad estadística global ($I^2 = 21,2\%$), hubo un valor I^2 del 57,3% dentro del subgrupo de 12 meses. El uso de un modelo de efectos aleatorios para combinar los datos no cambia la conclusión de un beneficio significativo, (efectos aleatorios OR: 2,05; IC del 95%: 1,70 a 2,47). De los 12 ensayos con más de 100 participantes en cada grupo de estudio, tres presentaron intervalos de confianza que no excluían efecto alguno (Hurt 1997; Tashkin 2001; Zellweger 2001).

Zellweger 2001 fue un estudio amplio que proporciona gran parte de la heterogeneidad. Este estudio no publicado usó una asignación al azar desequilibrada, con tres cuartos de participantes asignados al tratamiento activo, y reclutó profesionales de la atención sanitaria. Las dos características probablemente contribuían a una tasa de abandono de placebo alta de un 22%, por encima de la de la mayoría de los estudios restantes, que hicieron más difícil la detección de la eficacia. Tashkin 2001, otro de los estudios más grandes que no lograba mostrar un efecto significativo a largo plazo, reclutó los fumadores con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica que a menudo se cree que tienen más resistencia al tratamiento. Las tasas de abandono a los seis meses mostraron una diferencia que apenas alcanzaba la significación estadística, pero la reincidencia posterior fue mayor en el grupo tratado con bupropion, y a los 12 meses la diferencia fue más pequeña y no significativa. En dos análisis, los fumadores con antecedentes de una depresión no se beneficiaron más que los que no contaban con tales antecedentes (Hayford 1999; Hurt 2002). En el único análisis específicamente de fumadores sin antecedentes de depresión, el bupropion fue efectivo (Hayford 1999).

En un análisis de subgrupos post hoc se agruparon ensayos que reclutaban voluntarios de la comunidad y los ensayos que reclutaban pacientes en contextos de la asistencia sanitaria o con diagnósticos específicos. Los OR combinados fueron similares en los dos grupos (Gráfico 02.03).

Bupropion: efectos de la dosis

En el primer estudio de dosis múltiples (Hurt 1997), la tasa de abandono tenía una relación lineal con la dosis (100 mg versus 150 mg versus 300 mg) al final del tratamiento, coherente con la eficacia farmacológica, aunque la diferencia entre las dosis de 300 mg y 150 mg no fue significativa en el seguimiento a largo plazo. Un estudio más grande comparó las dosis diarias de 150 mg y 300 mg, sin un grupo de placebo, e informó tasas de abandono de prevalencia puntual a los 12 meses (Swan 2003). No se realizaron investigaciones con dosis superiores a 300 mg. La combinación de los dos estudios y la comparación de las tasas de abandono a los 12 meses de 300 mg versus 150 mg no muestran pruebas de una diferencia significativa (OR: 1,07; IC del 95%: 0,87 a 1,32; Gráfico 02.04).

Bupropion y apoyo conductual

Un ensayo comparó el bupropion y el placebo en un ensayo factorial con dos niveles de apoyo conductual. Los niveles de abandono para las intervenciones conductuales no difirieron significativamente a los 12 meses y no hubo pruebas de una interacción con la medicación (Hall 2002). Otros dos estudios compararon los diferentes niveles del apoyo conductual para las personas a las que se prescribió bupropion (Strayer 2004; Swan 2003). Éstos no incluían grupos de placebo de modo que no proporcionan pruebas sobre las interacciones entre las intervenciones conductuales y el tratamiento farmacológico.

Se consideró incluir un análisis de subgrupos para identificar las diferencias posibles en la eficacia relativa del bupropion

con los diferentes niveles de apoyo conductual, cuya clasificación se basó en una intensidad baja y alta en las categorías usadas en la revisión Cochrane del TRN (Silagy 2004). El apoyo de baja intensidad se consideró como parte de la prestación de atención regular, de manera que la duración del tiempo que se pasaba con el fumador (incluida la evaluación para el ensayo) tenía que ser menor a 30 minutos en la consulta inicial, con no más de dos evaluaciones adicionales y de refuerzo. Hasta la fecha, ningún ensayo controlado con placebo de bupropion concuerda con la definición de una intervención de baja intensidad. Dentro de los ensayos de tratamiento más intensivos, no se hallaron pruebas de un efecto diferente de bupropion versus placebo en los ensayos que proporcionaban intervenciones conductuales basadas en el grupo (Collins 2004; Evins 2001; Ferry 1992; Ferry 1994; George 2002) o el tratamiento individual.

Bupropion para la prevención de reincidencias

En un ensayo del tratamiento con bupropion para la prevención de reincidencias después de la inducción del cese con dicho fármaco (Hays 2001), el beneficio inicial del tratamiento continuo al año desde la fecha de abandono no era significativo un año después de la finalización del tratamiento (dos años después de la fecha de abandono) (OR: 1,16; IC del 95%: 0,76 a 1,77; Gráfico 02.06.01). En esta instancia, casi tres cuartas partes de los que habían logrado una abstinencia después de las siete semanas iniciales con bupropion habían reincidido. En un segundo ensayo, en los fumadores después de la inducción del cese con tratamiento del parche de nicotina (Hurt 2003), no hubo ningún beneficio estadísticamente significativo del tratamiento adicional de bupropion 12 meses después de la fecha de abandono (seis meses después del final del tratamiento de bupropion) (OR: 1,59; IC del 95%: 0,73 a 3,46; Gráfico 02.06.02) con aproximadamente un 80% de reincidencia. La combinación de los dos estudios tampoco detectó un beneficio significativo, pero los intervalos de confianza son grandes (OR: 1,25; IC del 95%: 0,86 a 1,81).

Diferencias de sexo / edad con bupropion

Muy pocos estudios han publicado datos sobre las tasas de abandono de acuerdo con el sexo para que sea posible realizar un metanálisis definitivo de subgrupos. Una presentación reciente (Gonzales 2002a) informó un análisis de los resultados a corto plazo en cinco ensayos (Hurt 1997; Jorenby 1999; Tonnesen 2003; Tonstad 2003; Zellweger 2001) y los resultados a largo plazo para los últimos tres de éstos. Aunque las tasas de abandono globales fueron generalmente inferiores para las mujeres, las mujeres y los hombres no difirieron en su respuesta al bupropion (es decir, la diferencia entre el activo versus el placebo no difirió entre hombres y mujeres). Un análisis de subgrupos de datos a largo plazo de uno de estos estudios (Jorenby 1999; Smith 2003) informó una interacción tal que pareció que las mujeres se beneficiaban relativamente más de la medicación. Un estudio más reciente informó un género significativo según la tasa del hábito de fumar por la interacción del grupo de tratamiento tal que el bupropion parecía beneficiar

a los fumadores masculinos muy dependientes y a los fumadores femeninos no tan dependientes, pero no a otros (Collins 2004). Este estudio también mostró una interacción entre el efecto del tratamiento, el sexo y el genotipo (Lerman 2002b). Al finalizar el tratamiento, las mujeres con una variante del gen CYP2B6 experimentaron tasas de abandono significativamente mayores cuando se las trató con bupropion que con placebo. El efecto del tratamiento con bupropion no fue significativo para los otros tres subgrupos de sexo/genotipo. Un estudio realizado en fumadores con EPOC observó un efecto del tratamiento más grande para las mujeres (OR: 2,7 versus 1,7), a pesar de que no se investigó la significación estadística de esta interacción (Tashkin 2001). Un estudio informó un efecto del tratamiento más grande para cuatro a siete semanas de abstinencia en los hombres (Gonzales 2001). Éste era un estudio que trataba nuevamente a fumadores que previamente no habían logrado dejar el hábito con el bupropion. En el estudio de prevención de la reincidencia Hays 2001 no hubo efectos del género significativos (Gonzales 2002b). En resumen, aunque no se pudo realizar un metanálisis, el género no parece influir consecuentemente en la eficacia del bupropion. Mientras que la mayoría de los informes no indicó diferencias en los efectos del tratamiento entre los fumadores mayores y jóvenes, los análisis de subgrupos de los dos ensayos Hays 2001 (informado en Hurt 2002) y Hurt 1997 (informado en Dale 2001), hallaron pruebas de una interacción, con un efecto del tratamiento más grande para los fumadores mayores.

Bupropion y TRN

Se halló que en un estudio, el bupropion era más efectivo significativamente que el parche de nicotina (OR: 2,07; IC del 95%: 1,22 a 3,53; Gráfico 02.07) (Jorenby 1999); sin embargo, el parche de nicotina en sí no fue eficaz en este estudio en particular. En este estudio, también se combinaron el bupropion y el parche de nicotina y parecían aumentar las tasas de abandono más que el parche solo (OR: 2,65; IC del 95%: 1,58 a 4,45; Gráfico 02.06). En un segundo estudio no publicado de la combinación de bupropion y el parche de nicotina, no hubo prueba alguna de un beneficio gradual para el bupropion (OR: 0,75; IC del 95%: 0,31 a 1,39; Gráfico 02.01.02) (Simon 2002). Hubo una heterogeneidad significativa entre estos dos resultados y, por lo tanto, no es adecuada una estimación combinada del efecto. Un análisis de subgrupos de Jorenby 1999 (informado en Durcan 2002) sugirió que el bupropion era igualmente efectivo en los fumadores con o sin antecedentes de fracasos con el TRN. Un estudio investigó el uso del bupropion para volver a tratar a los fumadores que recién habían fracasado en dejar el hábito con el TRN (Hurt 2003). Solamente un participante, del grupo de tratamiento de bupropion, presentó abstinencia después de seis meses (Gráfico 02.08).

Bupropion para la reducción de daños

Un estudio les ofreció bupropion a los fumadores que no deseaban dejar el tabaco (Hatsukami 2004). No hubo diferencias significativas de una reducción de la cotinina o el cese (Gráfico 02.09).

Venlafaxina

Un ensayo de venlafaxina no logró mostrar un aumento significativo en las tasas de abandono a los 12 meses en comparación con el parche de nicotina y el asesoramiento solo, pero los intervalos de confianza no excluyen un efecto clínicamente útil. (OR: 1,33; IC del 95%: 0,59 a 3,00; Gráfico 05.01.02, Cinciripini 1999).

COMPARACIONES DIRECTAS ENTRE LOS ANTIDEPRESIVOS

Un ensayo comparó en forma directa el bupropion con la nortriptilina (Hall 2002). No hubo una diferencia significativa entre los dos; la comparación favorecía el bupropion pero los intervalos de confianza son amplios y no excluyen una diferencia clínicamente útil a favor de cualquiera de las medicaciones (OR: 1,85; IC del 95%: 0,69 a 5,02; Gráfico 03.01).

EVENTOS ADVERSOS

Se resumieron los eventos adversos informados en los ensayos de bupropion y nortriptilina (ver los vínculos en Gráficos y Tablas). Además, para el bupropion se resumieron los datos de los esquemas de vigilancia nacionales en el Reino Unido (Reino Unido), Australia y Canadá (ver Tablas adicionales: Table 01).

Eventos adversos informados para el bupropion:

Los efectos secundarios más frecuentes son el insomnio, éste se presenta en el 30% y 40% de los pacientes, la sequedad bucal (10%) y las náuseas (GlaxoSmithKline; Goldstein 1998). Las tasas de abandono típicas debido a eventos adversos varían entre 7% a 12%, pero en un estudio el 31% de aquellos con 300 mg y el 26% con 150 mg interrumpieron la medicación (Swan 2003). Los primeros ensayos de bupropion como tratamiento para la depresión que utilizaban la fórmula de liberación inmediata y, a menudo, dosis mayores de 300 mg/día sugirieron que incrementaba el riesgo de crisis convulsivas en aquellos con antecedentes de abstinencia alcohólica, anorexia o traumatismo craneal. Esto llevó al desarrollo de la preparación de liberación lenta, que ahora está autorizada para el abandono del hábito de fumar. Por medio del uso de esta preparación en dosis de 300 mg/día o menores y la exclusión de quienes se hallaban en riesgo de crisis convulsivas, no se informaron crisis convulsivas en los ensayos sobre el abandono del hábito de fumar hasta el estudio realizado con médicos y enfermeras en Europa (Zellweger 2001). En este estudio se presentaron dos crisis convulsivas en 502 personas (riesgo 1 / 250) asignadas al azar al bupropion, de las cuales una presentó antecedentes familiares (datos de GlaxoSmithKline). En un segundo estudio no publicado en que se prescribió bupropion a 100 participantes, hubo también dos crisis convulsivas (Strayer 2004, comunicación personal) (riesgo 1: 50). Un estudio de vigilancia, observacional, abierto, no controlado y más amplio realizado por los fabricantes (Dunner 1998) analizó a 3100 pacientes adultos mediante el bupropion de liberación lenta durante ocho semanas para el tratamiento de la depresión (no del abandono del hábito de fumar). El tratamiento se extendió, cuando fue

necesario, a un año con una dosis máxima de 150 mg dos veces al día. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de trastornos de la alimentación o antecedentes personales o familiares de epilepsia. Tres participantes (riesgo 1 / 1000) experimentaron una crisis convulsiva que se consideró relacionada con el uso terapéutico del bupropion.

Los datos de farmacovigilancia postcomercialización están ahora disponibles de algunos países en que el bupropion está autorizado solamente para el abandono del hábito de fumar. Su limitación se debe a que el denominador no se conoce definitivamente y es posible que no se hayan informado todos los casos de crisis convulsivas. Sin embargo, a través del empleo del número de prescripciones como denominador, la tasa de crisis convulsivas informadas en el Reino Unido y Canadá parece no ser mayores (y posiblemente menores) que la tasa de 1 / 1000 informada por Dunner y cols. En Inglaterra, un estudio observacional proporcionó datos sobre una cohorte de 11 753 pacientes que habían recibido bupropion (Boshier 2003). Se informaron once crisis convulsivas para una tasa de 1 / 1000; cuatro de éstos se asociaron a antecedentes de crisis convulsivas.

También se informaron reacciones alérgicas con bupropion. Éstas incluyen prurito, urticaria, angioedema y disnea. Los síntomas de este tipo que requerían un tratamiento médico se informaron a una tasa de aproximadamente 1 a 3 por 1000 en los ensayos clínicos (GlaxoSmithKline) y es aproximadamente el nivel en el que se informan en los esquemas de vigilancia nacionales. También ha habido informes de casos de artralgia, mialgia y fiebre con erupciones y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden asemejarse a la enfermedad del suero. Sin embargo, no es posible calcular la frecuencia de este resultado a partir de los esquemas de vigilancia nacionales. Las reacciones de hipersensibilidad se mencionan como posibles efectos adversos poco frecuentes (que se presentan en tasas inferiores a 1 / 1000) en los datos del producto.

Ha habido una inquietud reciente debido a la posibilidad de que los antidepresivos empeoren la depresión o causen suicidios en las personas que reciben un tratamiento para la depresión. La Food and Drug Administration (FDA) solicitó que se incluya una advertencia a la rotulación de ciertos antidepresivos autorizados en los EE.UU., que incluyen a Wellbutrin (bupropion que se prescribe para la depresión) (US FDA 2004). En el Reino Unido y Australia, se autoriza el bupropion solamente para el abandono del hábito de fumar. En el Reino Unido se informaron cuatro suicidios, 78 informes de ideas de suicidio y cinco intentos de suicidio entre la autorización del bupropion y mayo de 2004 entre unas 1 000 000 prescripciones (aproximadamente 1 / 10 000) (MHRA 2004). En Australia se presentaron 32 informes de ideas de suicidio y de conductas autodestructivas de aproximadamente 534 000 prescripciones (aproximadamente 1 / 10 000) (TGA 2004).

En la Unión Europea, la European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use realizó una revisión de la

seguridad del bupropion (EMA 2002). Las ideas de suicidio se habían observado en 6 de un total de 4067 participantes en los ensayos clínicos, una tasa de 1 / 677. Se mencionó que la tasa de ideas de suicidio con bupropion fue baja en comparación con las tasas halladas en la población en general, pero no se presentaron datos al respecto. También se mencionó que no había motivo farmacológico alguno ni motivo clínico para sospechar que el bupropion se podía asociar causalmente a la depresión o al suicidio. El comité concluyó que el equilibrio beneficio/riesgo permanecía favorable, pero realizó recomendaciones para fortalecer las advertencias sobre la hipersensibilidad y la depresión mediante el asesoramiento a médicos para estar conscientes de la posible aparición de síntomas depresivos significativos en pacientes que intentaban abandonar el hábito de fumar.

Aunque no se informan pacientes que hayan muerto con la ingestión de bupropion en los ensayos para el abandono del hábito de fumar, algunos han muerto al tomar bupropion que se había prescrito para el abandono del hábito de fumar en la práctica regular. A pesar de que no hay hasta ahora un análisis epidemiológico formal para estas muertes, ningún esquema nacional de informes ha concluido que el bupropion provocó estas muertes. Bupropion puede causar efectos adversos en sobredosis. Una revisión de exposiciones no terapéuticas solamente de bupropion informó al US Toxic Exposure Surveillance System de 3755 exposiciones identificadas al Wellbutrin SR, 2184 al Wellbutrin y 1409 al Zyban entre 1998 y 1999 (Belson 2002). Estas exposiciones no terapéuticas incluyeron sobredosis intencionales e ingestiones no intencionales así como informes de reacciones adversas. Los efectos clínicos relacionados a la exposición de bupropion se desarrollaron en el 31% de las exposiciones no terapéuticas, en que el vómito fue el síntoma más frecuente en los niños y la taquicardia el más frecuente en adolescentes y adultos. El 6% de las exposiciones (19% de los pacientes sintomáticos) presentó una crisis convulsiva. Las crisis convulsivas fueron más frecuentes con las exposiciones de Wellbutrin (22% de los pacientes sintomáticos) en comparación con el bupropion SR (16% de los sintomáticos) y Zyban (13% de las exposiciones). Los resultados moderados o graves se informaron en el 17% de las exposiciones a Wellbutrin, 12% de las exposiciones a Wellbutrin SR y 9% de las exposiciones a Zyban. El 78% de los efectos moderados y graves se resolvieron en menos de 24 horas. Cinco muertes incluyeron presuntos suicidios y solamente uno de cada cinco incluyó Zyban o Wellbutrin SR.

Efectos adversos de la nortriptilina:

Los eventos adversos informados incluyeron los bien conocidos efectos de los tricíclicos como sequedad bucal, somnolencia, mareos y estreñimiento. Además, la nortriptilina puede ser letal en sobredosis. Según las experiencias cuando se utiliza para tratar la depresión, se esperaría que la nortriptilina tenga la posibilidad de más eventos adversos graves; sin embargo, cuando se usa en dosis de 75 mg a 150 mg en los fumadores, las tasas de abandono en los dos ensayos que informaban este

resultado fueron 4% y 9%. Esto es similar para el bupropion y el TRN. No se informaron eventos adversos graves en ninguno de los ensayos del abandono del hábito de fumar.

DISCUSIÓN

Bupropion

Los resultados de 19 ensayos controlados con placebo de bupropion confirman que el fármaco aumenta los odds del abandono del hábito de fumar en un rango de poblaciones. Esta eficacia es similar a la hallada en el TRN (Silagy 2004). Hay alguna heterogeneidad entre los resultados de los ensayos, pero esta no alcanza la significación estadística. En la actualidad, se ha investigado el bupropion en voluntarios de la comunidad en países múltiples. Los efectos del tratamiento parecen ser comparables en un rango de poblaciones y contextos, y con fumadores con o sin antecedentes de depresión.

El metanálisis de los dos ensayos de bupropion que comparaba la dosis recomendada de 300 mg/día (150 mg dos veces al día) con una dosis de solamente 150 mg no logró mostrar un beneficio a largo plazo significativo de dosis mayores. Un ensayo no mostró diferencias significativas entre la nortriptilina y el bupropion (Hall 2002) pero presentó un poder estadístico limitado para establecer equivalencias. Otro ensayo halló que el bupropion era apenas más efectivo que el parche de nicotina (Jorenby 1999). El mismo estudio también descubrió que la combinación de bupropion y TRN aumentaba la abstinencia en comparación con TRN solamente, pero esto no se repitió en un segundo estudio (Simon 2002). No se ha demostrado que el uso continuo de bupropion para prevenir la reincidencia ejerza un beneficio significativo a largo plazo.

Aunque no se investigó ampliamente, la eficacia del bupropion parece no guardar relación con los antecedentes de depresión (Hayford 1999; Hurt 2002) y la depresión después del cese (Catley 2002, que informó un análisis de Ahluwalia 2002). Esto sugiere que la eficacia del bupropion no se debe al tradicional efecto antidepresivo y que el bupropion ofrece beneficios a aquellos sin antecedentes de depresión. A pesar de que el mecanismo farmacológico de acción del bupropion aún es incierto, estudios recientes con animales sugieren que éste puede actuar como antagonista en el receptor nicotínico (Cryan 2003; Wiley 2002, Young 2002).

A pesar de que hay diversos estudios nuevos disponibles, no hay información nueva que sugiera que la tasa de crisis convulsivas supera el 1 / 1000 originalmente estimado. A pesar de que se informaron algunos suicidios y muertes mientras se administraba el bupropion, hasta ahora no hay pruebas suficientes que sugieran que estas muertes se debieron a dicho fármaco.

Nortriptilina

Seis ensayos de nortriptilina también hallaron que en general ésta duplica los odds del abandono del hábito de fumar. Esta eficacia es similar a la del bupropion (ver anteriormente) y el

TRN (Silagy 2004). En los cuatro ensayos en que la nortriptilina era el único tratamiento, hay un beneficio significativo claro del tratamiento. En los dos ensayos en que la nortriptilina se agregó al TRN, la estimación combinada es mayor que el 1,0 pero no significativo. Esto se puede deber a, según se esperaba, que la tasa de abandono en el grupo que recibía el TRN y el placebo era alta. Al igual que el bupropion, la eficacia de la nortriptilina parece ser independiente de sus efectos antidepresivos (Hall 1998).

En los estudios con pacientes depresivos, la nortriptilina a veces provocó sedación, constipación, retención urinaria y problemas cardíacos y, cuando se la tomó en sobredosis pudo resultar mortal. De acuerdo a la tasa de los eventos adversos significativos cuando se utiliza para tratar la depresión, es de esperar que la nortriptilina tenga una mayor tasa de abandonos. Éste no ha sido el caso para el número relativamente pequeño de sujetos en los estudios existentes, quizás porque la dosis de nortriptilina utilizada (75 mg a 150 mg) es mucho más pequeña que la utilizada para la depresión.

Bupropion versus nortriptilina

De acuerdo con las pruebas actuales, el bupropion y la nortriptilina parecen ser igualmente efectivos. La única comparación directa de las dos medicaciones no mostró una diferencia. Además, en el metanálisis actual hay una superposición de los intervalos de confianza para los efectos estimados del bupropion (IC del 95%: 1,67 a 2,34) y la nortriptilina (IC del 95%: 1,81 a 4,32). Ni el bupropion ni la nortriptilina han sido investigados en adolescentes, mujeres embarazadas o ancianos (> 65) o, con excepción de un estudio de bupropion (Tonstad 2003), en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Otros antidepresivos

Los tres ensayos a largo plazo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina y sertralina) y otros ensayos a corto plazo no han logrado mostrar que esta clase de antidepresivos colabore con el abandono del hábito de fumar. Algunos estudios han hallado que los ISRS resultan efectivos en los subgrupos determinados post hoc (Borrelli 2004; Swan 1999) pero esto necesita ser verificado. Solamente se encuentra disponible un ensayo a largo plazo de los inhibidores de la monoaminoxidasa.

Mecanismo de acción de los antidepresivos

No se ha resuelto por completo si la eficacia del bupropion y la nortriptilina es específica para la farmacología particular de estos fármacos o si ocurre en todos los antidepresivos. Sin embargo, los antidepresivos ISRS parecen no resultar eficaces. Esto sugiere que los efectos dopaminérgicos o noradrenérgicos de la nortriptilina y el bupropion pueden explicar su eficacia. También, a pesar de que inicialmente se pensó que la eficacia del bupropion se debía a sus acciones dopaminérgicas, la nortriptilina, que también resulta efectiva, posee una actividad dopaminérgica relativamente débil. Además, el bupropion posee tanta actividad noradrenérgica como actividad dopaminérgica.

Otra posibilidad, al menos para el bupropion, es que actúa como un bloqueador de los receptores nicotínicos. No está claro si esto también es válido para la nortriptilina (Gambassi 1999). Si los efectos noradrenérgicos son esenciales, entonces, los antidepresivos tricíclicos IMAO deberían ser efectivos.

Los resultados de esta revisión están de acuerdo con las conclusiones de otras revisiones y guías recientes (Aubin 2002; Haustein 2003; Jorenby 2002; Martínez-Raga 2003; RCP 2000; Tonstad 2002; Tracey 2002; Haustein 2003; Martínez-Raga 2003; West 2000; West 2003). Las guías de práctica clínica de los EE.UU. y el Reino Unido (US DHHS 2000; West 2000) recomiendan el uso del bupropion como medicación de primera línea para los fumadores que intentan dejar de hacerlo. Las guías de prescripción de Nueva Zelanda y Alemania recomiendan el bupropion como tratamiento de segunda línea (Haustein 2003; Tatley 2001). Las guías de los EE.UU. apoyan a la nortriptilina como tratamiento de segunda línea debido a los posibles eventos adversos. El informe del Royal College of Physicians (RCP 2000) considera a la nortriptilina, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos con efectos noradrenérgicos como posibles tratamientos, mientras que menciona a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como no efectivos o carentes de pruebas de efectividad.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Las pruebas existentes apoyan el uso del bupropion y la nortriptilina en la práctica clínica. El tratamiento de reemplazo de nicotina posee una eficacia comprobada en más de 90 estudios (Silagy 2004) y un perfil de efectos secundarios leves. No hay suficientes pruebas publicadas como para recomendar al bupropion en preferencia del TRN o viceversa. Los intervalos de confianza alrededor de las estimaciones de eficacia para el bupropion, la nortriptilina y la TRN se superponen. El bupropion y la nortriptilina son igualmente efectivos en los fumadores con y sin antecedentes de depresión y su eficacia no parece depender de las mejorías en la depresión posteriores al abandono. A pesar de que las guías de los EE.UU. sugieren que los fumadores con problemas de depresión deben utilizar el bupropion en lugar del TRN, no se ha mostrado que los fumadores con antecedentes de depresión o una depresión actual leve experimenten una mejoría más notable con los antidepresivos que con el TRN. Todavía no se ha demostrado que el bupropion sea más efectivo en la prevención de los síntomas depresivos o la reincidencia que el TRN. Las preferencias de los pacientes, el costo, la disponibilidad y el perfil de los efectos secundarios se deberán tener en cuenta. El bupropion y la nortriptilina pueden ser útiles en aquellos que fracasan con el tratamiento de reemplazo de nicotina.

Todas las medicaciones para el abandono del hábito de fumar pueden producir efectos adversos clínicamente significativos. Cuando inicialmente se somete a las personas a un cribaje

(screening) para identificar efectos adversos potenciales, sin embargo, menos del 10% de los que toman antidepresivos dejan de hacerlo debido a efectos adversos. A pesar de que el uso de bupropion se ha asociado con muertes en informes públicos legos, actualmente no hay pruebas suficientes como para declarar que el bupropion provocó estas muertes. También se han mostrado inquietudes debido a que los antidepresivos como el bupropion se asocian a trastornos psiquiátricos, entre ellos, las ideas de suicidio y los intentos de suicidio. No se sabe con seguridad si hay una relación causal. El abandono del hábito de fumar también puede precipitar la depresión de modo que los médicos y los pacientes deben estar alertas contra los posibles síntomas. Además, a pesar de que la nortriptilina se asocia con más efectos secundarios cuando se la utiliza para la depresión, en las dosis empleadas para el abandono del hábito de fumar esto no puede ser cierto.

Bupropion de liberación lenta, conocido con el nombre Zyban, se encuentra autorizado para el abandono del hábito de fumar en muchas partes del mundo, entre ellas, Norteamérica, Australia y Europa, pero no está disponible en muchos otros países. A menudo, el bupropion se encuentra disponible en estos países con el nombre de Wellbutrin SR como tratamiento para la depresión. La nortriptilina se comercializa como antidepresivo en muchos países pero no se encuentra actualmente comercializada como ayuda para el abandono del hábito de fumar en cualquier país.

Implicaciones para la investigación

Se necesita realizar más investigaciones con diferentes antidepresivos para determinar los antidepresivos o clases de antidepresivos que son efectivos en el abandono del hábito de fumar. Si se determina esto se podría proporcionar una apreciación no solamente acerca del mecanismo de acción de la eficacia antidepresiva sino también de los factores biológicos que controlan la dependencia de nicotina y el hábito de fumar. Actualmente, no queda claro si la actividad dopaminérgica, noradrenérgica o nicotínica es la más importante para la eficacia del abandono. Los ensayos de desipramina, un antidepresivo con alta actividad dopaminérgica, y otros ensayos sobre los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que poseen una actividad principalmente adrenérgica podrían ser útiles. También sería útil determinar si la nortriptilina, como el bupropion, bloquea los receptores de nicotina. Se necesitan realizar investigaciones sobre los mediadores biológicos y conductuales de la eficacia del bupropion y la nortriptilina; p.ej. cuánto de su eficacia se debe al alivio del deseo o el retiro, el bloqueo del refuerzo de nicotina, la prevención de que los lapsos se conviertan en reincidencias, o a los genotipos específicos.

El uso de antidepresivos en combinación con el tratamiento de reemplazo de nicotina, en fumadores que han fracasado con el TRN y en fumadores con una disforia inicial, se debería investigar más debido a que los datos iniciales sugieren que la combinación puede ayudar a la eficacia. Debido a la preocupación de algunos acerca de las muertes provocadas por

los antidepresivos empleados para el abandono del hábito de fumar, se indica una vigilancia permanente.

fabricante de los TRN) y GlaxoSmithKline (los fabricantes del bupropion y los TRN).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los doctores Niaura, Borrelli, Spring, Fiore, Hurt, Mizes, Ferry, Schuh, Cinciripini, Hays, Prochazka, Ahluwalia, Mayo, Collins, Novotny por su ayuda con información o datos adicionales sobre los estudios.

JR Hughes recibe el financiamiento del Research Scientist Development Award DA-00490 que pertenece al National Institute on Drug Abuse.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

JR Hughes recibió honorarios de consultas de muchas compañías farmacéuticas que proporcionan servicios o productos relacionados con el tabaco, que incluyen Pfizer (el

NOTAS

Esta revisión se publicó por primera vez como parte de la revisión "Ansiolíticos y antidepresivos para el abandono del hábito de fumar". A partir del número 4 de 2000, las clases de fármacos se revisan por separado

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- National Institute on Drug Abuse (NIDA) USA
- NHS Research and Development Programme UK

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Ahluwalia 2002 {published data only}

*Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**(4):468-474. 22129296.

Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on bupropion-aided smoking cessation (PA2-3). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting February 20-23 Savannah, Georgia*. 2002:19.

Harris KJ, Ahluwalia JS, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS, Resnicow K. Successful recruitment of minorities into clinical trials: the Kick It at Swope project. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**:575-84.

Harris KJ, Okuyemi KS, Catley D, Mayo MS, Ge B, Ahluwalia JS. Predictors of smoking cessation among African-Americans enrolled in a randomized controlled trial of bupropion. *Preventive Medicine* 2004;**38**(4):498-502.

Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Ebersole Robinson M, Catley D, Mayo MS, Resnicow K. Does menthol attenuate the effect of bupropion among African American smokers?. *Addiction* 2003;**98**(10):1387-1393.

Berlin 1995A {published data only}

*Berlin I, Said S, Spreux Varoquaux O, Launay JM, Olivares R, Millet V et al. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1995;**58**:444-52. 96071788.

Berlin I, Spreux Varoquaux O, Said S, Launay JM. Effects of past history of major depression on smoking characteristics, monoamine oxidase-A and -B activities and withdrawal symptoms in dependent smokers. *Drug Alcohol Depend* 1997;**45**:31-7.

Blondal 1999 {published data only}

Blondal T, Gudmundsson LJ, Tomasson K, Jonsdottir D, Hilmarsdottir H, Kristjansson F et al. The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation - a randomized trial. *Addiction* 1999;**94**:1007-1015. 20172430.

Cinciripini 1999 {published data only}

Cinciripini PM, Tsoh JY, Friedman K, Wetter D, Cinciripini LG, Skaar KL. A placebo controlled evaluation of venlafaxine for smoking cessation: preliminary findings [Abstract A18]. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Meeting; Mar 27-29 1998; New Orleans*. 1998.

*Cinciripini PM, Wetter D, Minna J et al. The effects of brief counseling, transdermal nicotine replacement and antidepressant therapy on smoking cessation among smokers carrying the DRD2 A1 allele (PA3A). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Meeting; Mar 5-7 1999; San Diego (CA)*. 1999.

Collins 2004 {published data only}

*Collins B, Wileyto P, Patterson F, Rukstalis M, Audrain-McGovern J, Kaufmann V, et al. Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. *Nicotine & Tobacco Research* 2004;**6**(1):27-37.

Collins BN, Niaura R, Wileyto EP, Patterson F, Brown RA, Audrain J. Gender differences in smoking relapse in a behavioral counseling + placebo-controlled bupropion trial (PA2-5). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting February 20-23 Savannah, Georgia*. 2002.

Lerman C, Roth D, Kaufmann V, Audrain J, Hawk L, Liu AY, Niaura R, Epstein L. Mediating mechanisms for the impact of bupropion in smoking cessation treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;**67**:219-23.

Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH, Jr., Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychology* 2003;**22**(5):541-548.

- Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics* 2002;**12**:627-34.
- Covey 2002** {published data only}
Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Rivelli S. A trial of sertraline for smokers with past major depression. *Society for Research on Nicotine and Tobacco Meeting*. Arlington, VA (<http://www.srnt.org/events/abstracts99/index.htm>) 2000.

*Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Rivelli S, Stage K. A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *American Journal of Psychiatry* 2002;**159**:1731-7. 22245928.
- Da Costa 2002** {published data only}
Costa C, Younes R, Lourenco M. Smoking cessation: A randomized double-blind study comparing nortriptyline to placebo [abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;**163**(5 Suppl):A354.

da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT-C. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002;**122**(2):403-8.
- Dalsgard 2004** {unpublished data only}
Dalsgard OJ, Vestbo J. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled 6 month trial to evaluate efficacy and tolerability of bupropion hydrochloride sustained release (SR) tablets as treatment for nicotine dependency in healthcare workers and as an aid to smoking cessation (ZYB30009). Poster and oral presentation. *European Congress on Tobacco or Health*, Warsaw, Poland, 20-22 June 2002. 2002.

*Dalsgareth OJ, Hansen NC, Soes-Petersen U, Evald T, Hoegholm A, Barber J, Vestbo J. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine & Tobacco Research* 2004;**6**(1):55-61.
- Evins 2001** {published data only}
*Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tobacco Research* 2001;**3**(4):397-403.

Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Daigle A, Goff DC. Reduction in tobacco use in schizophrenia with bupropion SR and Cognitive Behavioral Therapy. *Society for Research on Nicotine and Tobacco*. Arlington, VA. (<http://www.srnt.org/events/abstracts99/index.htm>) 2000.
- Evins 2003** {unpublished data only}
*Evins AE, Cather C, Goff DC, Olm-Shipman C, Rigotti NA. A placebo controlled trial of bupropion SR for smoking cessation in schizophrenia (POS3-49). *Rapid Communications*. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting* February 19-22 New Orleans, Louisiana. 2003.
- Ferry 1992** {published and unpublished data}
Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD, et al. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride [abstract 2670]. *Circulation* 1992;**86**(4 Suppl 1):I-671.
- Ferry 1994** {published and unpublished data}
Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers [Abstract]. *Journal of Addictive Diseases* 1994;**13**(4):249.
- George 2002** {published data only}
George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2002;**52**(1):53-61. 22074699.
- Gonzales 2001** {published data only}
Gonzales D, Nides M, Ferry LH, Kustra RP, Segall N, Herrero L et al. Retreating relapse: bupropion SR versus placebo in adult cigarette smokers previously treated with bupropion (PO3 34). *Abstract Book*. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting* March 23-23 2001, Seattle, Washington. 2001:75.

Gonzales D, Nides M, Ferry LH, Segall N, Herrero L, Modell J et al. Retreatment with bupropion SR: results from 12-month follow-up (RP-83). *Rapid Communication Poster Abstracts*. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting*, February 20-23 Savannah, Georgia.. 2002.

*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. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001;**69**(6):438-444. 21299164.
- Hall 1998** {published data only}
*Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Archives of General Psychiatry* 1998;**55**:683-690. 98370874.

Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet GL, Frederick S. Nortriptyline and cognitive-behavioral treatment of cigarette smoking. *CPDD Annual Meeting*. San Juan, PR: 1996:52.
- Hall 2002** {published data only}
Hall SM, Humfleet G, Maude-Griffin R, Reus VI, Munoz R, Hartz DT. Nortriptyline versus bupropion and medical management versus psychological intervention in smoking treatment (PA 5A). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting* March 23-23 Seattle, Washington. 2001:31.

*Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Archives of General Psychiatry* 2002;**59**(10):930-936.
- Hall 2004 Brief** {unpublished data only}
Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *American Journal of Psychiatry* In Press.
- Hall 2004 Extended** {unpublished data only}
Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *American Journal of Psychiatry* In Press.
- Hatsukami 2004** {published data only}
*Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, Kotlyar M, Malcolm R, Nides MA, Dozier G, Bars MP, Jamerson BD. Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking. *American Journal of Medicine* 2004;**116**(3):151-7.

Rennard S, Hatsukami D, Malcolm R E, Patel MK, Jamerson BD, Dozier G. Zyban (bupropion HCL SR) vs placebo as an aid to smoking reduction among smokers unwilling and unable to quit smoking (PO4 77). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting* March 23-23 Seattle, Washington. 2001:117.
- Hays 2001** {published data only}
Cox LS, Patten CA, Hurt R, Wolter TD, Croghan IT, Offord KP et al. Bupropion use for relapse prevention in smokers with a former history of major depression or alcoholism (PO3 10). *Abstract Book: Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting* March 23-23 Seattle Washington. 2001.

Durcan MJ, Deener G, White J, Johnston JA, Gonzales D, Niaura R, Rigotti N, Sachs DPL. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clinical Therapeutics* 2002;**24**(4):540-551.

Gonzales D, Bjornson W, Durcan MJ, White JD, Johnston JA, Buist AS et al. Effects of gender on relapse prevention in smokers treated with bupropion SR. *American Journal of Preventive Medicine* 2002;**22**(4):234-239.

- *Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2001;**135**:423-433. 21444601.
- Hays JT, Hurt RD, Wolter TD, Buist AS, Niaura R, Rigotti N et al. Bupropion-SR for relapse prevention. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 6th Annual Meeting; Feb 18-20 2000; Arlington VA* 2000.
- Hurt RD, Wolter TD, Rigotti N, Hays JT, Niaura R, Durcan MJ et al. Bupropion for pharmacologic relapse prevention to smoking - Predictors of outcome. *Addictive Behaviors* 2002;**27**(4):493-507.
- Rigotti N, Thorndike AN, Durcan MJ, White JD, Johnston AJ, Niaura R et al. Attenuation of post-cessation weight gain in smokers taking bupropion: The effect of gender. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 6th Annual Meeting; Feb 18-20 2000; Arlington VA*. 2000.
- Hertzberg 2001** {published data only}
Hertzberg MA, Moore SD, Feldman ME, Beckham JC. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;**21**(1):94-98. 21040738.
- Hurt 1997** {published and unpublished data}
Dale LC, Glover ED, Sachs DP, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Bupropion for smoking cessation: predictors of successful outcome. *Chest* 2001;**119**:1357-1364.
- Glaxo Wellcome. Presentation for FDA approval of Bupropion sustained release for smoking cessation. *Dr J. Andrew Johnston* December 10 1996.
- Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *British Journal of Psychiatry* 1999;**174**:173-8. 99227620.
- Hurt RD, Glover ED, Sachs DPL, et al. Bupropion for smoking cessation: A double-blind, placebo-controlled dose response trial [Abstract]. *Journal of Addictive Diseases* 1996;**15**:137.
- *Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1997;**337**(17):1195-202. 97465738.
- Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, DeVaugh-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001;**3**:131-140.
- Hurt 2003** {published and unpublished data}
Hurt RD, Croghan GA, Sloan JA, Krook JE, Silberstein PT. Bupropion for relapse prevention after nicotine patch therapy [PA 5B abstract]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting, March 23-23 2001, Seattle, Washington*. 2001:32.
- *Hurt RD, Krook JE, Croghan IT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Nicotine patch therapy based on smoking rate followed by bupropion for prevention of relapse to smoking. *Journal of Clinical Oncology* 2003;**21**:914-20.
- Jorenby 1999** {published data only}
Durcan MJ, White J, Jorenby DE, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ, Nides MA, Ascher JA, Johnston JA. Impact of prior nicotine replacement therapy on smoking cessation efficacy. *American Journal of Health Behavior* 2002;**26**(3):213-220.
- Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA et al. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clinical Therapeutics* 2001;**23**:744-52.
- *Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999;**340**:685-691. 99150066.
- Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Preventive Medicine* 2000;**30**:209-216. 20150289.
- Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston AJ, et al. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**:99-109.
- Killen 2000** {published data only}
Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addictive Behaviors* 2003;**28**(3):461-470.
- *Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, Hayward C, Sussman L, Rothman M et al. Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;**68**(5):883-9. 20518756.
- Lebargy 2003** {published data only}
Lebargy F, Aubin HJ, Lagrue G, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Poulain L. A placebo-controlled, double-blind study of Zyban LP: An effective and well-tolerated aid to smoking cessation - preliminary results (POS4-69). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting February 19-22 New Orleans, Louisiana*. 2003.
- Niaura 2002** {published and unpublished data}
Borrelli B, Niaura R, Keuthen NJ, Goldstein MG, Depue JD, Murphy C, Abrams DB. Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;**57**:534-8. 97123054.
- Borrelli B, Papandonatos G, Spring B, Hitsman B, Niaura R. Experimenter-defined quit dates for smoking cessation: adherence improves outcomes for women but not for men. *Addiction* 2004;**99**:378-385.
- Borrelli B, Spring B, Niaura R, Hitsman B, Papandonatos G. Influences of gender and weight gain on short-term relapse to smoking in a cessation trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2001;**69**:511-515.
- Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *Journal of Consulting and Clinical Psychiatry* 1999;**67**:124-31. 1999152542.
- Borrelli B, Spring B, Niaura R, Papandonatos G, Hitsman B. Does weight impact initial quitting among smokers in a cessation trial?. *Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Conference; Feb 18-20 2000; Arlington, VA* 2000.
- Cook JW, Spring B, McChargue DE, Borrelli B, Hitsman B, Niaura R et al. Influence of fluoxetine on positive and negative affect in a clinic-based smoking cessation trial. *Psychopharmacology* 2004;**173**:153-9.
- Hitsman B, Spring B, Borrelli B, Niaura R, Papandonatos GD. Influence of antidepressant pharmacotherapy on behavioral treatment adherence and smoking cessation outcome in a combined treatment involving fluoxetine. *Experimental & Clinical Psychopharmacology* 2001;**9**(4):355-62.
- Mizes JS, Sloan DM, Segraves K, Spring B, Pingatore R, Kristeller J. Fluoxetine and weight-gain in smoking cessation - examination of actual weight-gain and fear of weight-gain [abstract]. *Psychopharmacology Bulletin* 1996;**32**:491.
- Niaura R, Goldstein M, Spring B, Keuthen N, Kristeller J, DePue J et al. Fluoxetine for smoking cessation: A multicenter randomized double blind dose response study. *Society for Behavioral Medicine Annual Meeting; April 18 1997; San Francisco, CA*

- *Niaura R, Spring B, Borrelli B, Hedeker D, Goldstein MG, Keuthen N et al. Multicenter trial of fluoxetine as an adjunct to behavioral smoking cessation treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002;**70**:887-896. 22169625.
- Rennard S, Hatsukami D, Malcolm R E, Patel MK, Jamerson BD, Dozier G. Zyban (bupropion HCL SR) vs placebo as an aid to smoking reduction among smokers unwilling and unable to quit smoking (PO4 77). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle, Washington*. 2001:117.
- Swan GE, Jack LM, Niaura R, Borrelli B, Spring B. Subgroups of smokers with different success rates after treatment with fluoxetine for smoking cessation [abstract]. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;**1**(3):281.
- Piper 2004** {published data only}
Piper ME, Federman EB, Smith SS, Fiore MC, Baker TB. Efficacy of bupropion SR alone and combined with 4-mg gum (PA2-2). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004:18.
- Prochazka 1998** {published data only}
Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 1998;**158**:2035-9. 98449653.
- Prochazka 2001** {published data only}
Prochazka AV, Reyes R, Steinbrunn C, Miyoshi T. Randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation (PO3 26). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting, March 23-23 2001, Seattle, Washington*. 2001:73.
- Simon 2002** {published data only}
Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *National Conference on Tobacco or Health, November 19-22, San Francisco, CA*. 2002.
- Spring 2004** {published data only}
Carrington A, Doran N, Spring B. Fluoxetine moderates the association between trait-anxiety and smoking status following behavioral treatment for smoking cessation (POS4-81). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting February 19-22 New Orleans, Louisiana*. 2003.
- *Spring B, Doran N, Pagoto S, McChargue DE, Cook JW, Bailey K, Hedeker D. Reduced abstinence for smokers previously treated with fluoxetine (PA1-1). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004.
- Swan 2003** {published data only}
Jack LM, Swan GE, Thompson E, Curry SJ, McAfee T, Dacey S, Bergman K. Bupropion SR and smoking cessation in actual practice: methods for recruitment, screening, and exclusion for a field trial in a managed-care setting. *Preventive Medicine* 2003;**36**(5):585-593.
- Jack LM, Thompson E, McAfee T, Dacey S, Bergman K, Curry S, Swan GE. Bupropion SR and adjunctive behavioral counseling for smoking cessation: recruitment and exclusion for a randomized field trial in a managed-care setting (PO2 37). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 2001, Seattle, Washington*. 2001:62.
- Javitz HS, Swan GE, Zbikowski SM, Curry SJ, McAfee TA, Decker DL, Patterson R, Jack LM. Cost-effectiveness of different combinations of bupropion SR dose and behavioral treatment for smoking cessation: a societal perspective. *American Journal of Managed Care* 2004;**10**(3):217-226.
- McAfee T, Zbikowski SM, Bush T, McClure J, Swan G, Jack LM, Curry S. The effectiveness of bupropion SR and phone counseling for light and heavy smokers (PA2-1). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004.
- Swan GE, Jack LM, Curry S, Chorost M, Javitz H, McAfee T, Dacey S. Bupropion SR and counseling for smoking cessation in actual practice: Predictors of outcome. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**:911-21.
- Swan GE, Jack LM, Curry S, Javitz H, McAfee T, Dacey S, Bergman K. Bupropion SR and adjunctive behavioral counseling for smoking cessation: 3-month results from a randomized field trial in a managed-care setting (PO4 46). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle Washington*. 2001:98.
- Swan GE, Javitz HS, Jack LM, Curry SJ, McAfee T. Heterogeneity in 12-month outcome among female and male smokers. *Addiction* 2004;**99**(2):237-250.
- *Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, Bergman K. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Archives of Internal Medicine* 2003;**163**:2337-44.
- Swan GE, Ring HZ, Valdes AM, Javitz HS, Jack LM, Curry SJ, McAfee T, Ton CC. Candidate genes associated with nicotine dependence and smoking cessation following treatment with bupropion SR and counselling (SYM5C). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004.
- Tashkin 2001** {published data only}
Patel MK, Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC, Buist A, Anderson PJ et al. A multicenter evaluation of the effects of bupropion hydrochloride sustained release tablets (Bup SR) versus placebo in a population of smokers with chronic obstructive pulmonary disease (PO130). *11th World Conference on Tobacco or Health; Aug 6-11 2000; Chicago, ILL*. 2000;**1**:118.
- *Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1571-75. 21272983.
- Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC, Buist AS, Anderson PJ, Patel MK, Jamerson BD, Dozier GW. A multicenter evaluation of the effects of bupropion hydrochloride sustained release (Bup SR) versus placebo in a population of smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (PO2 43). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting, March 23-23 2001, Seattle, Washington*. 2001:63.
- Tonnesen 2003** {published data only}
Bolliger CT, Gilljam H, Leborgy F, van Spiegel PI, Edwards J, Hider A et al. Bupropion hydrochloride (Zyban) is effective and well tolerated as an aid to smoking cessation - a multicountry study. Abstract and presentation at 11th Annual meeting of European Respiratory Society, Berlin, September 22-26 2001. *European Respiratory Journal* 2001;**18** (Suppl 33):12s.
- *Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, van Spiegel PI, Hider A, Sweet R, Townsend J. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *Journal of Internal Medicine* 2003;**254**(2):184-192.
- Tonstad S, Aaserud E, Hjalmarson A, Peiffer G, van der Molen T, Hider et al. Zyban is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in a general smoking population - a multi-country study. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd Europe Conference, September 19-22 2001, Paris, France* 2001:46.
- Tonstad 2003** {published data only}
McRobbie H, Aaserud E, Lefrandt JD, Pilger E, Astbury C, Hider AE et al. Zyban is an effective and well-tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease - an international study. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd Europe Conference, September 19-22 2001, Paris, France*. 2001:45.
- McRobbie H, Brath H, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion hydrochloride sustained release (SR) is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease 12 month follow-up phase data (ZYB40014). *Abstract and presentation at European*

Respiratory Society meeting, 14-18 September 2002, Stockholm, Sweden. 2002.

*Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *European Heart Journal* 2003;**24**(10):946-955.

van Spiegel PI, Lewis K, Seinost G, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion hydrochloride (Zyban) is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease - a multicountry study. Abstract and presentation at 11th Annual meeting of European Respiratory Society, Berlin, September 22-26. *European Respiratory Journal* 2001;**18** (Suppl 33):13s.

Zellweger 2001 [published data only]

Puska P, Brath H, Astbury C, Hider AE. Zyban is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in a healthcare professionals population - a multi-country study. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd European Conference, September 2001, Paris, France. 2001:45.*

*Zellweger JP, Blaziene A, Astbury C, Hider A, Hogue S. Bupropion hydrochloride sustained release is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in a healthcare professionals population - a multicountry study. Abstract and presentation at 11th Annual meeting of European Respiratory Society, Berlin, September 22-26 2001. *European Respiratory Journal* 2001;**18** (Suppl 33):166s.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Berlin 2002

Berlin I, Aubin HJ, Pedarriosse AM, Rames A, Lancrenon S, Lagrue G. Lazabemide, a selective, reversible monoamine oxidase B inhibitor, as an aid to smoking cessation. *Addiction* 2002;**97**:1347-54.

Biberman 2003

Biberman R, Neumann R, Katzir I, Gerber Y. A randomized controlled trial of oral selegiline plus nicotine skin patch compared with placebo plus nicotine skin patch for smoking cessation. *Addiction* 2003;**98**:1403-07.

Bowen 1991

Bowen DJ, Spring B, Fox E. Tryptophan and high-carbohydrate diets as adjuncts to smoking cessation therapy. *Journal of Behavioral Medicine* 1991;**14**(2):97-110. 1991350176.

Brauer 2000

Brauer LH, Paxton DA, Stock CT, Rose JE. Selegiline and transdermal nicotine for smoking cessation. *Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Conference; 2000 Feb 18-20; Arlington VA* (<http://www.srnt.org/events/abstracts99/index.htm>) 2000.

Cornelius 1997

Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Black A et al. Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers. *Psychopharmacology Bulletin* 1997;**33**:165-70.

Cornelius 1999

*Cornelius JR, Perkins KA, Salloum IM, Thase ME, Moss HB. Fluoxetine versus placebo to decrease the smoking of depressed alcoholic patients [letter]. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;**19**:183-4.

Dalack 1995

Dalack GW, Glassman AH, Rivelli S, Covey LS, Stetner F. Mood, major depression, and fluoxetine response in cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry* 1995;**152**:398-403. 1995168486.

Dale 2002

Dale LC, Ebbert JO, Schroeder DR, Croghan IT, Rasmussen DF, Trautman JA, Cox LS, Hurt RD. Bupropion for the treatment of nicotine dependence in spit tobacco users: a pilot study. *Nicotine Tobacco Research* 2002;**4**(3):267-74.

Edwards 1989

*Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *American Journal of Psychiatry* 1989;**146**(3):373-6. 1989148508.

Murphy JK, Edwards NB, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *American Journal of Psychiatry* 1990;**147**(10):1353-7. 1990379361.

Elsasser 2002

Elsasser GN, Guck TP, Destache CJ, Daher PM, Frey DR, Jones J, Larsen PM. Sustained release bupropion in the treatment of nicotine addiction among teenage smokers (RP-32). *Rapid Communication Poster Abstracts. Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting, February 20-23 Savannah, Georgia. 2002.*

Frederick 1997

Frederick SL, Hall SM, Sees KL. The effect of venlafaxine on smoking cessation in subjects with and without a history of depression. *NIDA Research Monograph* 1997;**174**:208.

Gawin 1989

Gawin F, Compton M, Byck R. Buspirone reduces smoking [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1989;**46**(3):288-9. 1989149358.

George 2003

George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biological Psychiatry* 2003;**53**(2):136-143.

Glover 2002

*Glover ED, Glover PN, Sullivan CR, Cerullo CL, Hobbs G. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smokeless tobacco cessation. *American Journal of Health Behavior* 2002;**26**(5):386-393.

Glover ED, Hobbs G, Cerullo C, Sullivan R, Glover PN. Use of bupropion SR for treating smokeless tobacco nicotine dependence (PO4 66). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle Washington. 2001:114.*

Hitsman 1999

Hitsman B, Pingitore R, Spring B, Mahableshwarkar A, Mizes JS, Segraves KA et al. Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *Journal of Consulting and Clinical Psychiatry* 1999;**67**:547-54. 99379119.

Hitsman B, Spring B, Borrelli B, Niaura R, Papandonatos G. Adherence to medication versus behavioral therapy as predictors of smoking cessation in combined treatment involving fluoxetine [abstract]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco Annual Conference; 2000 Feb 18-20; Arlington VA* 2000.

Houtsmuller 2002

Houtsmuller EJ, Stitzer ML. Selegiline effects on smoking and abstinence [abstract]. *CPDD Annual Meeting; 1998; Scottsdale, AZ* 1998.

*Houtsmuller EJ, Thornton JA, Stitzer ML. Effects of selegiline (l-deprenyl) during smoking and short-term abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;**163**:213-20.

Jacobs 1971

Jacobs MA, Spilken AZ, Norman MM, Wohlberg GW, Knapp PH. Interaction of personality and treatment conditions associated with success in a smoking control program. *Psychosomatic Medicine* 1971;**33**(6):545-56. 72187780.

Kalman 2004

Kalman D, Engler P, Monti P. Preliminary findings from a pilot treatment study of smokers in early alcohol recovery (POS1-072). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona. 2004.*

Naranjo 1990

Naranjo CA, Kadlec KE, Sanhuesa P, Woodley Remus D, Sellers EM. Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;**47**:490-8.

Neumann 2000

Neumann JK, Peeples B, East J, Ellis AR. Nicotine reduction: effectiveness of bupropion. *British Journal of Psychiatry* 2000;**177**:87-88.

Neumann 2002

Neumann JK, Peeples B, Seneker A. Nicotine reduction and bupropion. *Chest* 2002;**121**:1378.

Olmstead 1999

Olmstead R, Kelly J, Chin C, Iwamoto-Schaap PN, Madsen DC, Huerta L et al. Combined bupropion and mecamylamine treatment for smoking cessation: a pilot trial Combined bupropion and mecamylamine treatment for smoking cessation: a pilot trial.: 1999. *Society for Research on Nicotine and Tobacco Fifth Annual Meeting March 5-7 San Diego CA*. 1999.

Pomerleau 1991

Pomerleau OF, Pomerleau CS, Morrell EM, Lowenbergh JM. Effects of fluoxetine on weight gain and food intake in smokers who reduce nicotine intake. *Psychoneuroendocrinology* 1991;**16**:433-40. 1992213152.

Robinson 1991

Robinson MD, Smith WA, Cederstrom EA, Sutherland DE. Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a pilot study. *Journal of the American Board of Family Practice* 1991;**4**(2):89-94. 91228870.

Sellers 1987

Sellers EM, Naranjo CA, Kadlec K. Do serotonin uptake inhibitors decrease smoking? Observations in a group of heavy drinkers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1987;**7**:417-20.

Shiffman 2000

Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology Berl* 2000;**148**:33-40. 20130593.

Spring 1995

Spring B, Wurtman J, Wurtman R, el Khoury A, Goldberg H, McDermott J et al. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995;**62**(6):1181-7. 96094662.

Stein 1993

Stein RA, Jarvik ME, Gorelick DA. Impairment of memory by fluoxetine in smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1993;**1**:188-93.

Strayer 2004

*Strayer SM, Flusche A, Hodge J, Martindale JR. Effectiveness trial of Zyban for smoking cessation in the outpatient setting (POS1-044). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004:45.

Weiner 2001

Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2001;**158**(4):635-7.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Gorecka 2003

Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Puscinska E, Goljan-Geremek A, Zielinski J. Effect of treatment for nicotine dependence in patients with COPD [Wyniki leczenia uzaleznienia od nikotyny chorych na przewlekla obturacyjna chorobe pluc]. *Pneumonologia i alergologia polska* 2003;**71**:411-7.

Rovina 2003

Rovina N, Gratziau C, Nikoloutsou I, Athanassa Z, Francis K, Roussos C. Ideal duration of therapy with bupropion HCL: Comparison between short and long treatment. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 5th European Meeting November 20-22 2003 Padua: Abstract book*. 2003.

Saules 2004

*Saules KK, Schuh LM, Arfken CL, Reed K, Kilbey MM, Schuster CR. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in smoking cessation treatment including nicotine patch and cognitive-behavioral group therapy. *American Journal on Addictions* in press.

Schuh LM, Downey KK, Hopper JA, Tancer M, Schuster CR. Fluoxetine in smoking cessation treatment. *College on Problems of Drug Dependence Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico* 2000.

Swanson 2003

Swanson NA, Burroughs CC, Long MA, Lee RW. Controlled trial for smoking cessation in a Navy shipboard population using nicotine patch, sustained-release bupropion, or both. *Military Medicine* 2003;**168**:830-4.

Referencias de los estudios en marcha

McCarthy 2004

Danielle McCarthy dem@ctri.medicine.wisc.edu. Factorial trial of Bupropion SR and individual counseling. *Ongoing study* ?.

McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, Fiore MC, Baker TB. Efficacy of bupropion SR and individual counseling among adults attempting to quit smoking (POS1-041). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 10th Annual Meeting February 18-21, Phoenix, Arizona*. 2004.

Selby 2001

Glaxo Wellcome. Utility of retreatment for prior Zyban users. *Ongoing study* ?.

Selby P, Brosky G, Baker R, Lertzman M, Dakin P, Roberts J. Zyban is effective in the retreatment of relapsed adult smokers (PO4 68). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle Washington*. 2001:114.

Sonntag 2003

Study contact information not provided. Contact reviewer for more information. Smoking cessation in primary care. *Ongoing study* ?.

Sonntag H, Hoch E, Jahn B, Spiegel B, Pfister H, Wittchen HU. Smoking cessation in primary care: implementation effectiveness and optimized allocation. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2003;**5**:137-41.

Referencias adicionales

Aubin 2002

Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;**62** Suppl 2:45-52.

Belson 2002

Belson MG, Kelley TR. Bupropion exposures: clinical manifestations and medical outcome. *Journal of Emergency Medicine* 2002;**23**:223-30.

Benowitz 2000

Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *CNS Drugs* 2000;**13**:265-85.

Borrelli 2004

Borrelli B, Papandonatos G, Spring B, Hitsman B, Niaura R. Experimenter-defined quit dates for smoking cessation: adherence improves outcomes for women but not for men. *Addiction* 2004;**99**:378-85.

Boshier 2003

Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003;**59**(10):767-73.

Catley 2002

Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on bupropion-aided smoking cessation (PA2-3). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting February 20-23 Savannah, Georgia*. 2002;19.

Clarke 2002

Clarke M, Oxman AD, editors. Selection Bias. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5 [updated April 2002]. Section 6.3. In: *The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2003, issue 1*

Cryan 2003

Cryan JF, Bruijnzeel AW, Skjei KL, Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168:347-58.

Dale 2001

Dale LC, Glover ED, Sachs DP, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Bupropion for smoking cessation: predictors of successful outcome. *Chest* 2001;119:1357-1364.

Dunner 1998

Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-373. 98378067.

Durcan 2002

Durcan MJ, White J, Jorenby DE, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ, Nides MA, Ascher JA, Johnston JA. Impact of prior nicotine replacement therapy on smoking cessation efficacy. *American Journal of Health Behavior* 2002;26(3):213-220.

Ebbert 2004

Ebbert JO, Rowland LC, Montori V, Vickers KS, Erwin PC, Dale LC et al. Intervention for smokeless tobacco use cessation. In: *The Cochrane Library*, 3, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

Egger 1997

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-634. 1997456606.

EMA 2002

European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products. Opinion following an article 36 referral. Bupropion hydrochloride. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/2761002en.pdf> Accessed 29 April 2004.

Fryer 1999

Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;288:88-92.

Gambassi 1999

Gambassi G, Bernabei R. Antidepressants and smoking cessation [Comment]. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:1257-8.

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline. Zyban(R) bupropion hydrochloride Sustained-Release Tablets. Product Information. www.glaxowellcome.com/pi/zyban.pdf (accessed 13 Nov 2001).

Goldstein 1998

Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 suppl 4:66-72. 1998212985.

Gonzales 2002a

Gonzales D, Powell SR, Bohm B, Brown A, Fitzgerald P. Abstinence rates with bupropion SR are similar in men and women [Poster]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco European Conference, October 3-5, Santander, Spain*. 2002.

Gonzales 2002b

Gonzales D, Bjornson W, Durcan MJ, White JD, Johnston JA, Buist AS et al. Effects of gender on relapse prevention in smokers treated with bupropion SR. *American Journal of Preventive Medicine* 2002;22(4):234-39.

Hall 2001

Hall SM, Delucchi KL, Velicer WF, Kahler CW, Ranger-Moore J, Hedeker D et al. Statistical analysis of randomized trials in tobacco treatment: longitudinal designs with dichotomous outcome. *Nicotine Tobacco Research* 2001;3:193-202.

Haustein 2003

Haustein KO. Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003;41:56-66.

Hayford 1999

Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;174:173-8. 1999227620.

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327:557-60.

Hughes 1994

Hughes JR. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *J Drug Development* 1994;6:197-203.

Hurt 2002

Hurt RD, Wolter TD, Rigotti N, Hays JT, Niaura R, Durcan MJ et al. Bupropion for pharmacologic relapse prevention to smoking - Predictors of outcome. *Addictive Behaviors* 2002;27(4):493-507.

Jorenby 2002

Joreby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2:25-35.

Kotlyar 2001

Kotlyar M, Golding M, Hatsukami DK, Jamerson BD. Effect of nonnicotine pharmacotherapy on smoking behavior. *Pharmacotherapy* 2001;21:1530-48.

Lerman 2002a

Lerman C, Roth D, Kaufmann V, Audrain J, Hawk L, Liu AY, Niaura R, Epstein L. Mediating mechanisms for the impact of bupropion in smoking cessation treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;67:219-23.

Lerman 2002b

Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics*. 2002;12:627-34.

Mantel 1959

Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute* 1959;22:719-48.

Martinez-Raga 2003

Martinez-Raga J, Keaney F, Sutherland G, Perez Galvez B, Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addiction Biology* 2003;8:13-21.

MHRA 2004

Pharmacovigilance Information Unit, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK). *Personal Communication* 29 April 2004.

RCP 2000

Working party of the Royal College of Physicians of London. Non-nicotine medications for treating nicotine addiction. *Nicotine Addiction in Britain*. London: Royal College of Physicians, 2000:147-151.

Richmond 2003

Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003;22:203-20.

Silagy 2004

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. CD000146.

Smith 2003

Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston AJ, et al. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**:99-109.

Swan 1999

Swan GE, Jack LM, Niaura R, Borrelli B, Spring B. Subgroups of smokers with different success rates after treatment with fluoxetine for smoking cessation [abstract]. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;**1**(3):281.

Tatley 2001

Tatley M. Bupropion (Zyban) for second-line treatment only. <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/zyban.htm>

TGA 2004

Adverse Drugs Reactions Unit, Therapeutic Goods Administration (Australia). *Personal Communication* 31 March 2004.

Tonstad 2002

Tonstad S. Use of sustained-release bupropion in specific patient populations for smoking cessation. *Drugs* 2002;**2 Suppl 2**:37-43.

Tracey 2002

Tracey JA. Zyban - is there a cause for concern?. *Expert Opinion on Drug Safety* 2002;**1**:303-5.

US DHHS 2000

Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. *Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, June 2000.

US FDA 2004

U.S. Food and Drug Administration. Antidepressant use in children, adolescents and adults. Public Health Advisory, March 22, 2004. www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm (accessed 19 April 2004).

West 2000

West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;**55**(12):987-99.

West 2003

West R. Bupropion SR for smoking cessation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003;**4**:533-40.

Wiley 2002

Wiley JL, Lavecchia KL, Martin BR, Damaj MI. Nicotine-like discriminative stimulus effects of bupropion in rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002;**10**:129-135.

Young 2002

Young R, Glennon RA. Nicotine and bupropion share a similar discriminative stimulus effect. *European Journal of Pharmacology* 2002;**443**:113-118.

Yusuf 1985

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**27**:335-71. 1985141015.

Referencias de otras versiones de esta revisión

Hughes 2000

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software. CD000031.

Hughes 2002

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software. CD000031.

Hughes 2003

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD000031.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Ahluwalia 2002
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: community volunteers Randomization: Blinded drugs provided to investigator
Participants	600 African American smokers, > 10 CPD 70% F, av age 44, av CPD 17 27% had possible clinical depression (CES-D > 16)
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 1w pre- and 6w post-TQD. 2. Placebo Both arms: 8 sessions of in- person or telephone counselling & S-H guide
Outcomes	Abstinence at 26w (prolonged) Validation: CO ≤ 10 ppm, discrepancies resolved with cotinine ≤ 20 mg
Notes	Continuous abstinence rates shown in Figure 3 of paper. Figures obtained from authors.
Allocation concealment	A
Study	Berlin 1995A
Methods	MOCLOBEMIDE Country: France Recruitment: By adverts in general practices or from occupational medicine depts Randomization: no details given
Participants	88 smokers, >20/day and FTQ≥6. No current major depression or anxiety disorders. 57% had history of MDD
Interventions	1. Moclobemide 400 mg/day for 1w pre- and 2 m post-TQD, 200 mg for 3rdm 2. Placebo (P) No behavioural intervention or counselling
Outcomes	stinence at 1 year (prolonged) Abstinence verified at all visits up to 6ms by plasma cotinine ≤ 20 ng/ml. 1 year abstinence based on telephone self report by 6 month quitters.
Notes	There were no serious adverse reactions. Insomnia was more common in drug (36%) than P (7%) groups. There were 4 drop-outs for adverse effects/relapse in drug and 2 in P.
Allocation concealment	B
Study	Blondal 1999
Methods	FLUOXETINE Country: Iceland Recruitment: media adverts Randomization: Computer schedule
Participants	100 smokers (excl 5 early withdrawals), > 10 CPD 62% F, av age 41, av CPD 28, 38% fluoxetine/56% placebo had history of depression

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine inhaler and fluoxetine for 3m, option of continuing for 3m more. Fluoxetine 10 mg/day initiated 16 days before TQD, increased to 20 mg/day on day 6. 2. Nicotine inhaler and placebo Both arms: 5 x 1 hr group behaviour therapy. Advised to use 6-12 inhalers/day for up to 6 m.
Outcomes	Abstinence at 1 year (sustained from quit day) Validation: CO < 10 ppm at all assessments (6w, 3,6, 12 m)
Notes	3 withdrawals due to adverse effects - nervousness and anxiety
Allocation concealment	A
Study	Cinciripini 1999
Methods	VENLAFAXINE Country: USA Recruitment: no details Randomization: no details of method. Stratification by depression history
Participants	135 smokers, > 10 CPD 55% F, av age 46
Interventions	1. Venlafaxine titrated to max of 225 mg/day from 3w before quit day for 21w, including 2w tapering. 2. Placebo Both arms: 6w nicotine patch, and 9x 15 min behavioural counselling.
Outcomes	Abstinence at 12m (PP) Validation: CO ≤ 10 ppm and/or saliva cotinine < 15 ng/ml Adverse events/withdrawals: not reported
Notes	Based on abstract and additional data from first author.
Allocation concealment	B
Study	Collins 2004
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: community volunteers Randomization: method not stated
Participants	555 smokers, ≥ 10 CPD, excluding history of psychiatric disorder including MDD 57% F, av age 46, av CPD 21
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day, 10w begun 2w before TQD 2. Placebo Both arms: 7 sessions behavioral group counselling
Outcomes	Abstinence at 6m (prolonged from w 2, 7 consecutive days of smoking defined as relapse) Validation: saliva cotinine ≤ 15 ng/ml
Notes	Replaces Lerman 2002 which reported subset of data. Denominators supplied by 1st author
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Covey 2002
Methods	SERTRALINE Country: USA Recruitment: volunteers Randomization: numbered medication bottles, staff blind to assignment
Participants	134 smokers with a history of past MDD 65% F, av age 44.5, 47% had history of recurrent MDD
Interventions	1. Sertraline starting dose 50 mg/day, 200 mg/day by week 4 quit day. 9 day taper. Total duration 11.3w including 1w placebo washout prior to randomization 2. Placebo Both arms: 9 x 45 min individual counselling sessions at clinic visits
Outcomes	Abstinence 6m after end of treatment (7 day PP) Validation: serum cotinine < 25 ng/ml
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Da Costa 2002
Methods	NORTRIPTYLINE Country: Brazil Recruitment: volunteers to a smokers' support group Randomization: Drew number corresponding to blinded kit
Participants	144 smokers, >= 15 CPD 'Predominantly female', age, CPD not described, 48% had a history of depression
Interventions	1. Nortriptyline max 75 mg/day for 6w incl titration period, begun 1w before start of behaviour therapy 2. Placebo Both arms: 6 weekly group cognitive behavioral therapy
Outcomes	Abstinence 6m after end of treatment (prolonged) Validation: none
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Dalsgard 2004
Methods	BUPROPION Country: Denmark Recruitment: hospital staff Randomization: computer generated & blinded, 2:1 ratio
Participants	335 smokers incl physicians, nurses, other hospital service and admin staff, >= 10 CPD, no history of MDD 75% F, av age 43, av CPD 19
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 7w, begun 9 days pre-TQD 2. Placebo Both arms: motivational support around TQD, at w3 & 7, and at 12w follow up
Outcomes	Abstinence at 6m (prolonged from w4) Validation: CO < 10 ppm

Characteristics of included studies

Notes	Updated for 2004 based on published report. no change to data
Allocation concealment	A
Study	Evins 2001
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: volunteers Randomization: no details
Participants	18 stable schizophrenic smokers (excl one drop-out prior to medication) 39% F, av age 45.5/42.7, av CPD 38/30
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 3m. TQD after w3 2. Placebo Both arms: 9x 1 hr weekly cognitive behavioural group therapy
Outcomes	Abstinence at 6m, (prolonged) Validation: CO < 9 ppm or serum cotinine < 14 ng/mL
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Evins 2003
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: volunteers Randomization: no details
Participants	56 smokers with schizophrenia (excl 6 drop-outs prior to medication) 27% F, av age 45, av CPD 37/26
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 3m. 2. Placebo Both arms: 12 session group cognitive behavioural therapy
Outcomes	Abstinence at 6m (7 day PP) Validation: CO < 9 ppm
Notes	New 2004, based on abstract and poster presentation. There was a significant treatment effect at EOT.
Allocation concealment	B
Study	Ferry 1992
Methods	BUPROPION Country: USA Randomization: no details
Participants	42 male smokers
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 3m 2. Placebo Both arms: group smoking cessation and relapse prevention counselling
Outcomes	Abstinence at 6m from end of treatment Validation: saliva cotinine

Characteristics of included studies

Notes	Abstract with no further details
Allocation concealment	B
Study	Ferry 1994
Methods	BUPROPION Country: USA Randomization: no details
Participants	190 smokers
Interventions	1. Bupropion 100 mg x 3/d for 12w 2. Placebo Both arms: group smoking cessation and relapse prevention counselling TQD within first 4w
Outcomes	Abstinence at 12m (prolonged from day 29) Validation: saliva cotinine ≤ 15 ng/ml at 6m and 12m
Notes	Abstract with long term abstinence data supplied by author.
Allocation concealment	B
Study	George 2002
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: outpatients Randomization: no details
Participants	32 schizophrenic smokers motivated to quit 44% F, av age 41/45, av CPD 24
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 9w. TQD w3 2. Placebo Both arms: 10x 60 min weekly group therapy
Outcomes	Abstinence at 6m (7-day PP) Validation: CO < 10 ppm
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Gonzales 2001
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: volunteers who had previously failed to quit using bupropion Randomization: centrally provided code
Participants	450 smokers of ≥ 15 CPD who had previously used bupropion for at least 2w without adverse effects. 55% F (Placebo), 48% F (Bup) av age 45, av CPD not specified, no details of depression history
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 12w, begun 7 days pre-TQD. 2. Placebo Both arms: brief individual counselling at visits w1-7, 9, 12, + telephone counselling at 4 and 5m

Characteristics of included studies

Outcomes	Abstinence at 12m, prolonged from w4 Validation: CO \leq 10 ppm at each visit
Notes	6m data published. 12m data presented in a poster used for 2003/2 update
Allocation concealment	A
Study	Hall 1998
Methods	NORTRIPTYLINE Country: USA Recruitment: community volunteers. Exclusion criteria included MDD within 3m of baseline Randomization: by computer, after stratification on history of MDD and number of cigarettes smoked
Participants	199 smokers of \geq 10 CPD, 33% had history of MDD 55% F, av age 40, av CPD 21-25
Interventions	2 x 2 factorial design. Alternative psychological treatments were 10 sessions of cognitive behavioural therapy or 5 sessions of health education control. Collapsed in this analysis 1. Nortriptyline titrated to therapeutic levels - usually 75-100 mg/day, 12w 2. Placebo
Outcomes	Abstinence at 1 year post end of treatment, prolonged. PP rates also reported. Validation: CO at w 12, 24, 39 and 64
Notes	There were no significant main or intervention effects for MDD category so these are pooled.
Allocation concealment	A
Study	Hall 2002
Methods	BUPROPION & NORTRIPTYLINE Country: USA Recruitment: community volunteers. Randomization: method not specified
Participants	220 smokers of \geq 10 CPD, 33% had history of MDD 40-47% F, av age 37-43, av CPD 20-23
Interventions	3 x 2 factorial design. Alternative psychological interventions were Medical Management (MM, physician advice, S-H, 10-20 min 1st visit, 5 mins at 2,6,11 weeks) or Psychosocial Intervention (PI, as MM plus 5x 90 min group sessions at 4,5,7,11w) Pharmacotherapy: 1. Bupropion 300 mg/day, 12w 2. Nortriptyline titrated to therapeutic levels, 12w 3. Placebo
Outcomes	Abstinence at 1 year (47w post quit date), prolonged . PP also reported Validation: CO \leq 10 ppm, urine cotinine \leq 60 ng/mL
Notes	No significant interaction between pharmacotherapy and behaviour therapy, so BT arms collapsed in main analysis. Bup & Nor compared to placebo and head-to-head. Levels of support compared for bup only, PP rates used.
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Hall 2004 Brief
Methods	NORTRIPTYLINE Country: USA Recruitment: community volunteers. Randomization: stratified on CPD, prior NRT use, MDD history; method not specified
Participants	81 smokers of ≥ 10 CPD 41% F, av age 36/39, av CPD 19, 23% MDD history +ve
Interventions	2 x 2 factorial design. Nortriptyline vs placebo and brief vs extended treatment. Treatment length subgroups entered as separate studies 1. Nortriptyline titrated to 50-150 ng/ml (~75-100 mg) for 12w, quit date week 5 2. Placebo Both arms received nicotine patch for 8w from quit date, & 5 group counselling sessions, total 7.5 hrs
Outcomes	Abstinence at 52w, repeated PP at 24, 36, 52w. Validation: CO ≤ 10 ppm and urine cotinine ≤ 50 ng/ml at each point.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Hall 2004 Extended
Methods	NORTRIPTYLINE See 'Hall 2004 Brief'
Participants	79 smokers of ≥ 10 CPD 42% F, av age 39/40, av CPD 19, 18% MDD history +ve
Interventions	First 12w treatment as for 'Hall 2004 Brief', 1. Nortriptyline extended treatment, same dose continued to w52 then tapered. Individual counselling every 4w, total 3-4.5 hrs. phone counselling, total 40-80 mins. 2. Placebo extended treatment, same behavioural support. Participants could choose to discontinue pharmacotherapy before 52w.
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	D
Study	Hatsukami 2004
Methods	BUPROPION Country: USA 12 sites Recruitment: community volunteers Randomization: computer generated schedule. concealment method not described
Participants	594 smoker of ≥ 20 CPD wanting to reduce amount smoked. Not quit for > 3 m in prev year, at least 2 failed quit attempts including 1 with NRT, not currently depressed, 6% had history of MDD
Interventions	Not a cessation trial 1. Bupropion 300 mg/day, 26w 2. Placebo Both arms: written materials suggesting reduction techniques, monthly brief individual counselling, telephone contact 2d, 12d, 5w after target reduction date. Participants indicating a willingness to quit at any time were enrolled in a 7w cessation programme with weekly visits followed by 19w of follow up

Characteristics of included studies

Outcomes	Reduction > 50% in urine cotinine (denominator 327 excludes 214 who entered cessation arm, and 53 with missing baseline cotinine) Abstinence 6m after quit date (denominator 594; 214 entered cessation phase.
Notes	New 2004. Not used in main analysis 38% of bup and 34% of placebo group entered cessation phase. Median time to attempting cessation shorter in bup group
Allocation concealment	D
Study	Hays 2001
Methods	BUPROPION Country: USA 5 sites Recruitment: 784 community volunteers. Randomization: computer generated, code held centrally
Participants	429 smokers of ≥ 15 CPD who quit after 7w open label bupropion, 19% history of MDD 51% F, av age 46, av CPD 26
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day, 45w 2. Placebo Both arms: physician advice, S-H materials and brief individual counselling at follow up visits.
Outcomes	Abstinence at 2 years (1 y after end of Rx), prolonged Validation: CO ≤ 10 ppm
Notes	Relapse prevention trial
Allocation concealment	A
Study	Hertzberg 2001
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: Veterans Administration outpatient volunteers Randomization: method not specified, ratio 2:1
Participants	15 male veterans with Post Traumatic Stress Disorder av age 50, av CPD 33
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day, 12w begun at least 1w before TQD. 2. Placebo Both arms: individual counselling pre quit, w 1,2,4,8,12.
Outcomes	Abstinence at 6m, prolonged, validated at w 2, 8, 12. Validation: CO ≤ 10 ppm Paper includes as abstinent one person with a slip at w 12
Notes	2 of the successful quitters were taking bupropion at 6m, prescribed after end of study.
Allocation concealment	B
Study	Hurt 1997
Methods	BUPROPION Country: USA, multi-centre Recruitment: advertisements Randomization: stratified by site, method not specified

Characteristics of included studies

Participants	615 smokers, > 15 CPD, without current depression. 3% had a history of major depression and alcoholism, 15% depression alone, 7% alcoholism alone. 55% F, av age 44, av CPD 27
Interventions	1. Bupropion 100 mg/day for 7 w, begun 1w before TQD 2. Bupropion 150 mg/day 3. Bupropion 300 mg/day 4. Placebo All arms: physician advice, S-H materials, and brief individual counselling by study assistant at each visit
Outcomes	Abstinence at 12m (prolonged from day 22, data provided by Glaxo Wellcome) (continuous abstinence to w 6 and 7 day point prevalence abstinence at 12m reported in paper) Validation: expired CO \leq 10ppm
Notes	300 mg compared with placebo in main analysis There was no evidence that history of major depression or alcoholism interacted with treatment condition or was associated with poorer outcomes. Prolonged abstinence rates at 12m as supplied by Glaxo Wellcome: 300mg 21; 150mg 23; Placebo 15
Allocation concealment	B
Study	Hurt 2003
Methods	BUPROPION Country: USA, multi-centre 14 North Central Cancer Treatment Group sites Recruitment: community volunteers. Randomization: 'dynamic allocation', stratified, concealment not specified
Participants	578 smokers recruited to first stage of study: \geq 15 CPD 57% F, av age 42, 21% history of MDD 176 smokers abstinent after 8w nicotine patch treatment randomized to relapse prevention intervention 194 non abstinent smokers randomized to bupropion as second line therapy)
Interventions	(All participants first received nicotine patch for 8w, dose based on cig consumption) Relapse prevention arm: 1. Bupropion for 26w 2. Placebo Second line therapy arm: 1. Bupropion for 8w 2. Placebo
Outcomes	Relapse prevention arm: Abstinence at 12m, (6m after end of therapy) continuous since quit day (data from authors, paper reports PP rates). Second line therapy arm: Abstinence at 6m (4m after end of therapy) Validation: CO < 8 ppm
Notes	Does not contribute to primary analysis. 12m data replaces 6m data from 2004. Continuous abstinence rates and long term follow up for 2nd line Rx arm from authors.
Allocation concealment	B
Study	Jorenby 1999
Methods	BUPROPION Country: USA, multi-centre Recruitment: Advertisements Randomization: method not stated. Unequal cell design, not balanced within sites

Characteristics of included studies

Participants	893 smokers, > 15 CPD, no current major depressive episode, 15-20% had history of MDD 52% F, av age 43 av CPD 25
Interventions	1. Nicotine patch (24 hr, 21 mg for 6w, tapered for 2w) and sustained release bupropion 300 mg for 9w from 1w before quit day 2. Bupropion 300 mg and placebo patch 3. Nicotine patch and placebo tablets 4. Placebo patch and placebo tablets All arms: Brief (< 15 min) individual counselling session at each weekly assessment. One telephone call 3 days after quit day
Outcomes	Abstinence at 12m, (continuous) Validation: Expired CO < 10ppm at each clinic visit
Notes	Primary outcome for study was point prevalence abstinence; this analysis uses continuous abstinence since quit day.
Allocation concealment	B
Study	Killen 2000
Methods	PAROXETINE Country: USA Recruitment: Advertisements Randomization: method not stated
Participants	224 smokers, > 10 CPD, no current major depression. 12-25% had history of MDD 46% F, av age 46, av CPD 26
Interventions	1. Nicotine patch (24 hr, 21 mg, 8w) + 40 mg paroxetine (9w incl tapering) 2. Patch as 1. + 20 mg paroxetine 3. Patch as 1. + placebo paroxetine All arms: S-H manual and 15 m behavioural counselling at w 1 & 4.
Outcomes	Abstinence at 6m (7 day PP at 10 & 26w) Validation: CO < 9 ppm and saliva cotinine < 20 ng/ml at each visit.
Notes	40 mg & 20 mg dose results displayed separately vs placebo.
Allocation concealment	B
Study	Lebargy 2003
Methods	BUPROPION Country: France Recruitment: community volunteers Randomization: method not stated
Participants	504 smokers, >= 10 CPD
Interventions	1. Bupropion 300 mg for 7w 2. Placebo Both arms: motivational support at clinic visits at baseline, w 3, w 7 & 3 phone calls
Outcomes	Abstinence at 26w, from w4 Validation: CO < 10ppm
Notes	New based on abstract 2004
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Niaura 2002
Methods	FLUOXETINE Country: USA, multi-centre, 16 sites Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	989 non-depressed smokers, no history of bipolar or current psychiatric disorder 61% F, av age 42 av CPD 28
Interventions	1. Fluoxetine 30 mg for 10w, starting 2w before TQD 2. Fluoxetine 60 mg for 10w, starting 2w before TQD 3. Placebo All arms: 9 sessions (60-90 mins) individual cognitive behavioural therapy. Inc coping skills, stimulus control techniques and relapse prevention.
Outcomes	Abstinence at 32w from TQD, multiple point prevalence Validation: saliva cotinine < 20 ng/mL at each visit
Notes	Originally based on abstract and data from authors. From 2002 based on full report. Numbers quit derived from rounded quit rates (10% quit in each group).
Allocation concealment	B
Study	Piper 2004
Methods	BUPROPION Country: USA Recruitment: volunteers Randomization: method not stated
Participants	608 smokers 58% F, av age 42, av CPD 22, no details of depression history
Interventions	1. Nicotine gum (4 mg) and bupropion (300 mg) 2. Placebo gum and bupropion 3. Double placebo All arms: 3x 10 min counselling
Outcomes	Abstinence at 6m (not defined) Validation: not specified
Notes	New 2004 based on abstract Nicotine & bupropion arm not relevant to review
Allocation concealment	B
Study	Prochazka 1998
Methods	NORTRIPTYLINE Country: USA (VAMC & Army Medical Centre) Recruitment: outpatient clinics and campus advertisements Randomization: method not specified. Stratified by site, after completion of group therapy
Participants	214 smokers, >10 CPD. (Excludes 29 early drop-outs). 12% had a history of depression 38% F, av age 47, av CPD 21
Interventions	1. Nortriptyline max 75mg/day from 10 days pre-quit date to 8w after, tapered for 2w. 2. Placebo capsules. Both arms: 2 behavioural group sessions prior to drug therapy. During treatment individual support was provided by the study nurse.

Characteristics of included studies

Outcomes	Abstinence at 6m (prolonged) Validation: CO =< 9ppm at each visit and urine cotinine < 50 ng/mL at 6m.
Notes	75% drop-out rate in placebo, 61% in drug group, majority classified as ineffective therapy.
Allocation concealment	B
Study	Prochazka 2001
Methods	NORTRIPTYLINE Country: USA Recruitment: not in abstract Randomization: not in abstract
Participants	158 smokers, > 10 CPD, excluding current depression 54% F, av cCPD 22, no details on history of depression
Interventions	1. Nortriptyline max 75mg/day for 12w, from 2w before TQD tapered for 2w + nicotine patch 8w from TQD 2. Placebo capsules + active nicotine patch. All arms: brief behavioural counselling
Outcomes	Abstinence at 6m (prolonged) Validation: no details in abstract
Notes	Based on abstract, quit rates provided by author.
Allocation concealment	B
Study	Simon 2002
Methods	BUPROPION Country: USA (VAMC) Recruitment: outpatients Randomization: not in abstract
Participants	244 smokers, 79% veterans, 17% history of depression. 85% M, Av age 50, Av CPD 24
Interventions	1. Bupropion 300 mg for 7w, nicotine patch for 2m 2. Placebo bupropion, nicotine patch for 2m Both arms: 3m cognitive behavioural counselling, S-H materials and telephone follow up counselling
Outcomes	Abstinence at 12m Validation: saliva cotinine
Notes	Used in bup+NRT vs NRT comparison. 2 placebo & 3 bupropion deaths excluded
Allocation concealment	B
Study	Spring 2004
Methods	FLUOXETINE Country: USA Recruitment: community volunteers Randomization: stratified on history of depression
Participants	247 smokers, >= 10 CPD 54% F, av age 44, av CPD 23, 44% history of MDD

Characteristics of included studies

Interventions	1. Fluoxetine 60mg for 12w 2. Placebo Both arms: group behavioural counselling, 9 meetings over 12w
Outcomes	Abstinence at 6m (PP) Validation: CO < 10 ppm, urine cotinine < 20ng/ml
Notes	New for 2004 based on abstract
Allocation concealment	B
Study	Swan 2003
Methods	BUPROPION: Country: USA Recruitment: Volunteers from Group Health Co-op membership Randomization: procedure built into study database
Participants	1524 smokers ≥ 10 CPD, 57% F, av age 45, av CPD 23, 44% history of depression
Interventions	Factorial design crossing 2 drug doses with 2 intensities of behavioural counselling: Bupropion 300 mg/day versus 150 mg/day Free & Clear proactive telephone counselling (4 brief calls), access to quitline and S-H materials vs Zyban Advantage Program (ZAP) tailored S-H materials, single telephone call after TQD, access to Zyban support line Prescription was mailed. No face to face contact during enrolment or treatment.
Outcomes	Abstinence at 12m (7-day PP) Validation: none
Notes	Based on published data from 2004 No dose/behavioural treatment interaction at 12m so arms collapsed to compare 300 vs 150 Effects differed at 3 and 12m. Effect of higher dose disappeared and additional support aided recycling.
Allocation concealment	A
Study	Tashkin 2001
Methods	BUPROPION: Country: USA, multi-centre Recruitment: advertisements for volunteers Randomization: code supplied centrally, stratified by centre, block size 4.
Participants	404 smokers with mild to moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (Excludes 7 early drop-outs who did not take any study medication) 45% F, av age 53-54, av CPD 28 18% in Bup group and 23% in PI had a history of depression.
Interventions	1. Bupropion SR 300 mg/day for 12w from 1w before TQD 2. Placebo All participants had brief face to face counselling at each clinic visit (w 1-7, 10, 12), telephone counselling 3 days after TQD
Outcomes	Abstinence at 52w, sustained from w4 (unpublished data from GSK, Lancet paper reports 6 m data) Validation: CO \leq 10 ppm at each visit

Characteristics of included studies

Notes	12m unpublished data used from 2003/2. ITT population defined as those taking at least one dose of study medication.
Allocation concealment	A
Study	Tonnesen 2003
Methods	BUPROPION: Country: 8 countries Europe, Australia, NZ, 26 centres Recruitment: community volunteers Randomization: centralized schedule
Participants	710 smokers ≥ 10 CPD 51% F, av age 42, median CPD 20, no details of depression history
Interventions	1. Bupropion SR 300 mg/day for 7w 2. Placebo Both arms: brief motivational support at weekly clinic visits and telephone support during follow up. 11 clinic visits and 10 phone calls scheduled.
Outcomes	Abstinence at 52w (prolonged from w 4) Validation: CO ≤ 10 ppm
Notes	First included in 2003 as Tonstad 2001. ITT population defined as those taking at least one dose of study medication excludes 3 randomized participants
Allocation concealment	A
Study	Tonstad 2003
Methods	BUPROPION Country: 10 countries incl Europe, Australia, NZ, 28 centres Recruitment: volunteers with CVD Randomization: method not stated
Participants	629 smokers with stable cardiovascular disease (CVD), ≥ 10 CPD, 49% had history of MI, no details of depression history 23% F, av age 55, av CPD 25
Interventions	1. Bupropion SR 300 mg/day for 7w, begun 1-2w before TQD 2. Placebo Both arms: brief motivational support at weekly clinic visits and telephone support during follow up. 9 clinic visits and 10 phone calls scheduled.
Outcomes	Abstinence at 12m (prolonged from w4) Validation: CO ≤ 10 ppm
Notes	First included 2003 as McRobbie 2003. ITT population = 626 defined as those taking at least one dose of study medication.
Allocation concealment	B
Study	Zellweger 2001
Methods	BUPROPION: Country: 12 European countries, 26 centres Recruitment: volunteers, health care professionals Randomization: 3:1 ratio, no details in abstract
Participants	667 smokers (excludes 1 centre and 3 people who took no medication) 64% F, Av age 40, av CPD 23. 32% doctor, 68% nurse, no details of depression history

Characteristics of included studies

Interventions	1. Bupropion SR 300 mg/day for 7w 2. Placebo Both arms: brief motivational support at weekly clinic visits and telephone support during follow up
Outcomes	Abstinence at 52w (prolonged from w4) Validation: CO \leq 10 ppm
Notes	Continuous abstinence rates and information on adverse events from GlaxoSmithKline data. One centre excluded
Allocation concealment	B

Notas:

TQD: Target quit date. CO: carbon monoxide (in exhaled breath). MDD: Major depressive disorder. S-H: self-help. Point Prevalence abstinence: PP. w: week/s. m: month/s. CPD: cigarettes per day. CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. FTQ: Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Rx: Treatment. ITT: intention to treat. MI: myocardial infarction

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Berlin 2002	Lazabemide (monoamine oxidase-B inhibitor) - short follow up
Biberman 2003	Selegiline - not covered by this review
Bowen 1991	Tryptophan - short follow up Tryptophan 50 mg/kg/day, with high-carbohydrate low protein diet (7/1 ratio), vs placebo and low carbohydrate high protein diet (1/1 ratio) for two weeks.
Brauer 2000	Selegiline - only preliminary short-term results available so far. Six month follow up planned
Cornelius 1997	Fluoxetine - Cessation not an outcome. Fluoxetine reduced the amount smoked by depressed alcoholic smokers.
Cornelius 1999	Fluoxetine - short-term outcome in a study of depressed alcoholic patients not attempting to quit.
Dalack 1995	Fluoxetine - refers to but does not report on a cessation study.
Dale 2002	Bupropion - used for smokeless tobacco cessation not smoking cessation.
Edwards 1989	Doxepin - short follow up (2 months)
Elsasser 2002	Bupropion - only 12 week follow-up reported to date. 17 teenage (14-19) smokers treated.
Frederick 1997	Venlafaxine - short follow up (8 weeks)
Gawin 1989	Buspirone - open trial.
George 2003	Selegiline - not covered by this review
Glover 2002	Bupropion - used for smokeless tobacco cessation not smoking cessation.
Hitsman 1999	Fluoxetine - the majority of patients in this study were also part of the multi-centre trial reported in Niaura 2002.
Houtsmuller 2002	Selegiline - Laboratory-based placebo-controlled cross-over study of smoking behaviour in 15 smokers who were motivated to quit.
Jacobs 1971	Imipramine - short follow up. Outcome was reduction in smoking to less than 10% of baseline
Kalman 2004	Bupropion - short follow up (12 weeks).
Naranjo 1990	Fluoxetine - study of short-term smoking behaviour.

Characteristics of excluded studies

Neumann 2000	Bupropion - smokers randomized to one or two months of medication (300mg/day). 91/165 randomized were not included in the analysis, including some one-month group participants who requested further medication.
Neumann 2002	Bupropion - short-term follow up. Comparison of 300 mg and 150 mg doses
Olmstead 1999	Bupropion - all participants received bupropion. Short term follow up.
Pomerleau 1991	Fluoxetine - no cessation data reported.
Robinson 1991	Buspirone - case series.
Sellers 1987	Zimelidine or citalopram (SSRIs) - placebo-controlled cross-over design study of smoking behaviour and alcohol use in non-depressed heavy drinkers.
Shiffman 2000	Bupropion - placebo-controlled short-term study of effects on craving and withdrawal in patients not wanting to quit smoking permanently.
Spring 1995	Fluoxetine - 6-month cessation not reported. Primarily a study of post-cessation weight gain.
Stein 1993	Fluoxetine - does not report outcomes from a double blind study.
Strayer 2004	Bupropion - all participants prescribed bupropion. Test of behavioural interventions, not bupropion. Adverse event data from author used.
Weiner 2001	Bupropion - no control group.

Characteristics of ongoing studies

Study	McCarthy 2004
Trial name or title	Factorial trial of Bupropion SR and individual counseling
Participants	463 smokers
Interventions	Zyban versus placebo, 9 weekTx, crossed with individual counseling, 8 sessions
Outcomes	Smoking cessation at 12 months
Starting date	?
Contact information	Danielle McCarthy dem@ctri.medicine.wisc.edu
Notes	End of treatment results presented 2004
Study	Selby 2001
Trial name or title	Utility of retreatment for prior Zyban users
Participants	400 smokers who have tolerated at least 1 week of Zyban within the last year
Interventions	Zyban versus placebo
Outcomes	Smoking cessation Safety
Starting date	?
Contact information	Glaxo Wellcome
Notes	
Study	Sonntag 2003
Trial name or title	Smoking cessation in primary care

Characteristics of ongoing studies

Participants	1000 smokers
Interventions	Four conditions: bupropion, NRT, cognitive behavioural therapy, control
Outcomes	Smoking cessation
Starting date	?
Contact information	
Notes	

TABLAS ADICIONALES**Table 01 Suspected adverse events from national reporting schemes**

Country	No. of reports	No. of users	Rate of reports	Events reported	Source/ date
UK (safety notice 2002)	7,630 24 July 2002	540,000 patients (31 March 2002)	14/1000	Commonest: Urticaria/rashes/pruritus (2357, 31% of total reports) Insomnia (994, 13%) Headache (779, 10%) Dizziness (747, 10%) Seizures: 184 (2.4% of reports, est rate 0.3/1000) Deaths: 60	Medicines Control Agency 26 July 2002 http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafe
UK (MHRA routine data on suspected adverse drug reactions). Includes reports summarised in UK safety notice 2002	8,452 (18,319 reactions) to May 2004	Estimated approximately 1,000,000 community prescriptions dispensed in UK 2000-April 2004, based on England data of 762,200 for 2000-2003. Average prescription was a 4 week course.	approx 8/1000 prescriptions	By organ class: -General disorders: 4127 Includes insomnia (1030), dizziness (805), chest pain (384) -Skin & subcutaneous tissue disorders: 3728 Includes pruritus (421), rashes (1094), urticaria (1104), angioedema (481) -Psychiatric disorders: 2417 Includes affective disorders (627), suicidal ideation/ suicide/parasuicide (87) -Neurological disorders: 2338 Includes convulsions & epilepsy (212) -Gastrointestinal disturbances: 2176 Includes nausea / vomiting (775)	Medicine and Healthcare products Regulatory Information Service. Data provided April 2004 Prescription data from DoH Prescription Costing (www.publications.doh.gov.uk/prescriptioncosting)

Table 01 Suspected adverse events from national reporting schemes

				-Deaths: 70, includes 4 suicides	
Canada (safety notice 2001)	1,127 28 May 2001	1,245,000 Zyban, 699,000 Wellbutrin (April 30 2001)	0.6/1000	Full list not given Serious: 682 Seizures: 172 (Zyban 120, Wellbutrin 46 bupropion 6) (15% of reports, est rate 0.1/1000 for Zyban Deaths: 19 Serum sickness: 37	Canadian Adverse Reaction Monitoring Program 'Dear Doctor' letter 3 July 2001 http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/z
Australia (safety alert 2001)	1,237 August 2001	Not given	not available	Full list not given skin reactions (499 reports), psychiatric disturbances (427), nervous system (406, includes convulsions/twitching 74), gastrointestinal tract (258), facial/angioedema (89), serum sickness (63) Deaths: 18	Therapeutic Goods Administration (TGA) alert http://www.health.gov.au/tga/docs/html/zyban
Australia (routine data)	1,672 (4,390 reactions) to March 2004	Approx 534,000 prescriptions 2000-March 2004, mainly 30 pill/2 week	approx 3/1,000 prescriptions	Deaths: 31 Skin & subcutaneous tissue: 930. Includes urticaria (366), pruritus (90), rash (164), oedema (160) Nervous system: 792. Includes convulsions (105), Psychiatric disorders: 992. Includes suicide/self-injurious ideation (32), depression (13) Gastrointestinal disorders: 440. Includes nausea/ vomiting (221)	TGA data supplied 31 March 2004

CARÁTULA

Titulo	Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar
Autor(es)	Hughes JR, Stead LF, Lancaster T
Contribución de los autores	Todos los autores colaboraron en el texto de la revisión. LS y TL extrajeron los datos de los estudios.

Número de protocolo publicado inicialmente	La información no está disponible
Número de revisión publicada inicialmente	1997/3
Fecha de la modificación más reciente"	14 julio 2004
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	14 julio 2004
Cambios más recientes	Se han agregado nuevos ensayos de bupropion, nortriptilina y fluoxetina para el número 4 de 2004, y se incluyó información adicional sobre los efectos adversos. No hay cambios importantes en las conclusiones de los revisores.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	22 abril 2004
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	14 julio 2004
Dirección de contacto	Prof John Hughes Department of Psychiatry University of Vermont 38 Fletcher Place Burlington VT 05401-1419 Vermont USA Teléfono: +1 802 656 9610 E-mail: john.hughes@uvm.edu Facsimile: +1 802 656 9628
Número de la Cochrane Library	CD000031-ES
Grupo editorial	Cochrane Tobacco Addiction Group
Código del grupo editorial	HM-TOBACCO

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Nortriptilina versus placebo

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abstinencia a largo plazo (6 a 12 meses)	7	1021	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.14 [1.49, 3.06]
02 Eventos adversos de nortriptilina versus placebo. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita			Otros datos	Datos no numéricos

02 Bupropion. Abstinencia durante un seguimiento de 6 meses o mayor

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Bupropion versus placebo	21	7171	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.99 [1.73, 2.30]
02 Bupropion versus placebo. Duración de subgrupos de seguimiento	19	6443	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.06 [1.77, 2.40]
03 Bupropion versus placebo, Subgrupos de ámbito clínico o de reclutamiento	19	6443	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.06 [1.77, 2.40]
04 Bupropion 300 mg/día versus bupropion 150 mg/día	2	1833	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.07 [0.87, 1.32]
05 Bupropion versus placebo. Comparación indirecta del efecto del apoyo conductual	17	5855	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.12 [1.81, 2.49]
06 Bupropion para la prevención de la reincidencia	2	605	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.15 [0.78, 1.68]
07 Bupropion versus parche de nicotina (abstinencia 12 meses)			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
08 Bupropion como tratamiento de segunda línea inmediatamente después del fracaso del TRN	1	194	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	3.09 [0.12, 76.90]
09 Bupropion para la reducción de daños			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
10 Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita			Otros datos	Datos no numéricos

03 Bupropion versus nortriptilina

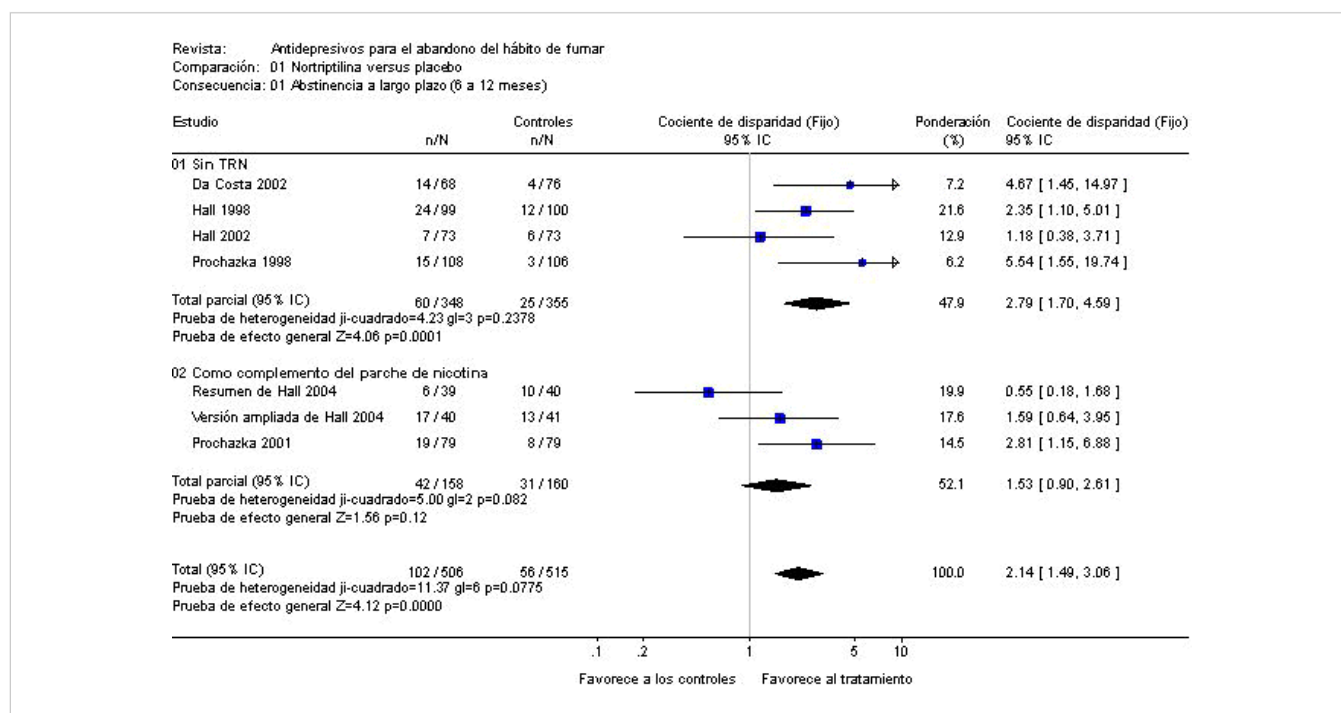
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abstinencia a largo plazo			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

04 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) versus placebo

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abstinencia a largo plazo	6	1768	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.90 [0.68, 1.18]

05 Otros antidepresivos representados por un único estudio (Ningún metanálisis)

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abstinencia a largo plazo			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS**Fig. 01 Nortriptilina versus placebo****01.01 Abstinencia a largo plazo (6 a 12 meses)**

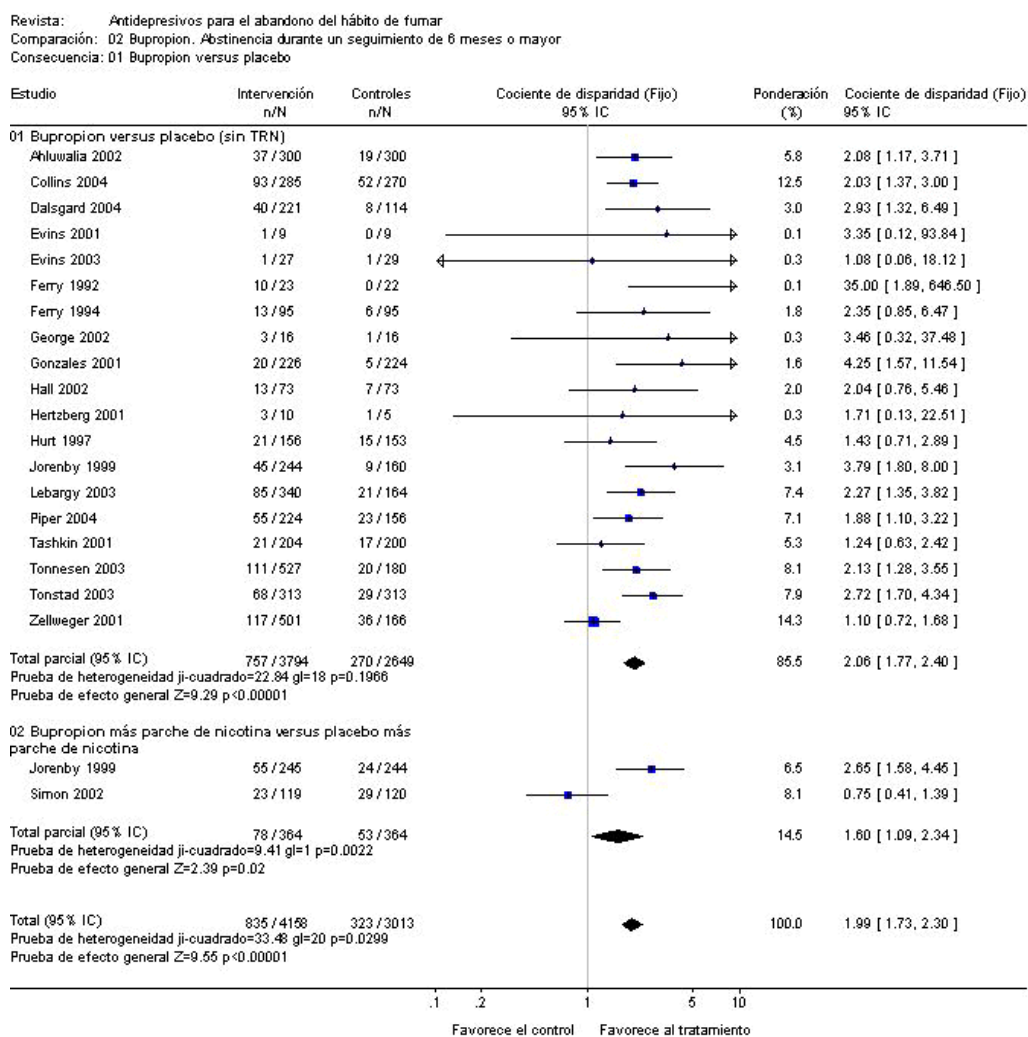
01.02 Eventos adversos de nortriptilina versus placebo. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Eventos adversos de nortriptilina versus placebo. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

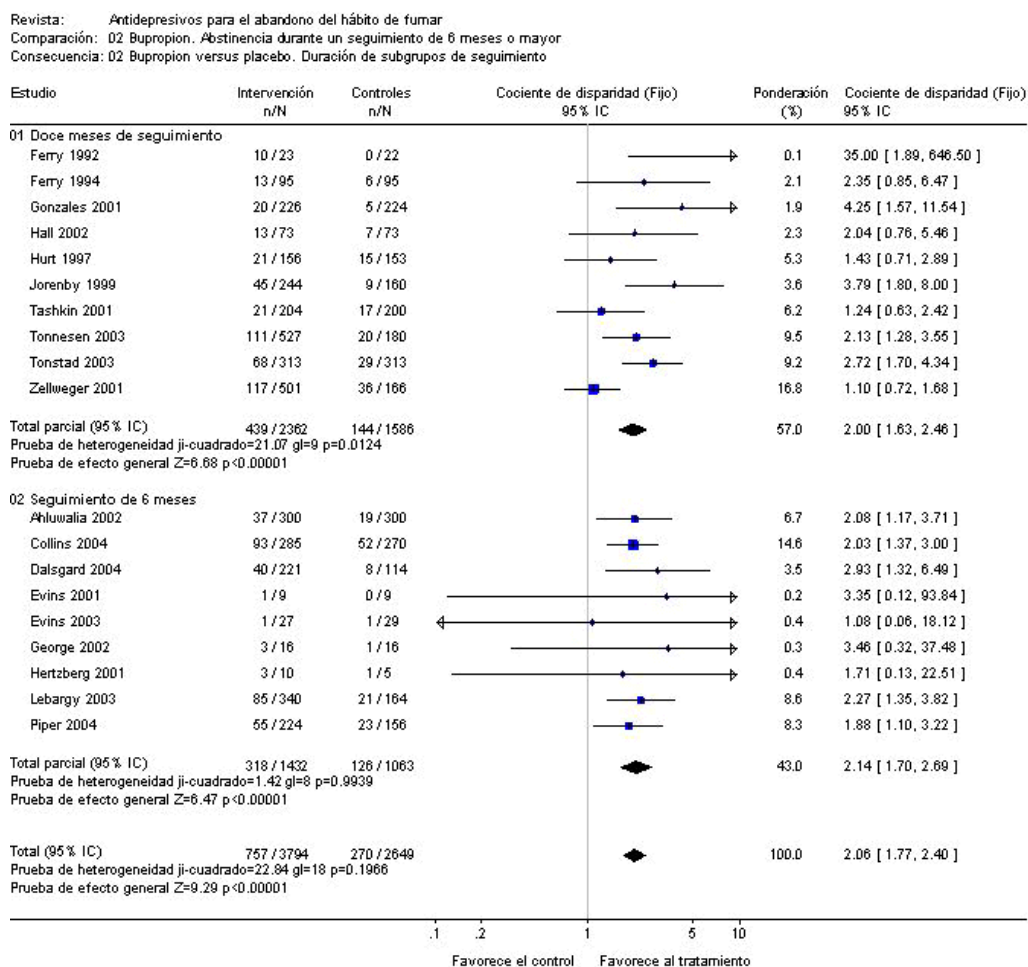
Estudio	Eventos graves	Otros eventos adversos	Retiro debido a eventos adversos
Da Costa 2002	Ningún caso	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. 44% de sequedad bucal versus 24%; 29% de estreñimiento versus 12%; 18% de irritación versus 24%; 18% de ansiedad versus 28%.	Ningún informe
Hall 1998	Ningún caso	Sequedad bucal (78% versus 33%), mareos (49% versus 22%), temblor en las manos (23% versus 11%) y visión borrosa (16% versus 6%) resultaron significativamente más frecuentes.	Cuatro (4%) abandonos debido a efectos secundarios en el grupo de fármacos y uno (1%) en grupo de placebo. Tasa de abandono total del 30% en el grupo de fármacos y del 17% en el grupo de placebo
Hall 2002	Ningún caso	Sequedad bucal (72% versus 33%) y estreñimiento (32% versus 14%) significativamente más frecuentes con la nortriptilina	Ningún informe
Prochazka 1998	Ningún caso	Sequedad bucal (64% versus 23%), disgeusia (20% versus 8%), molestias GI (41% versus 24%), somnolencia (24% versus 8%) significativamente más frecuentes	diez (9%) retiros del tratamiento debido a eventos adversos en el grupo de nortriptilina versus tres (3%) en el grupo de placebo.
Prochazka 2001	Ningún detalle en el resumen	Sequedad bucal (38% versus 8%). Ningún otro detalle en el resumen	Ningún detalle en el resumen

Fig. 02 Bupropion. Abstinencia durante un seguimiento de 6 meses o mayor

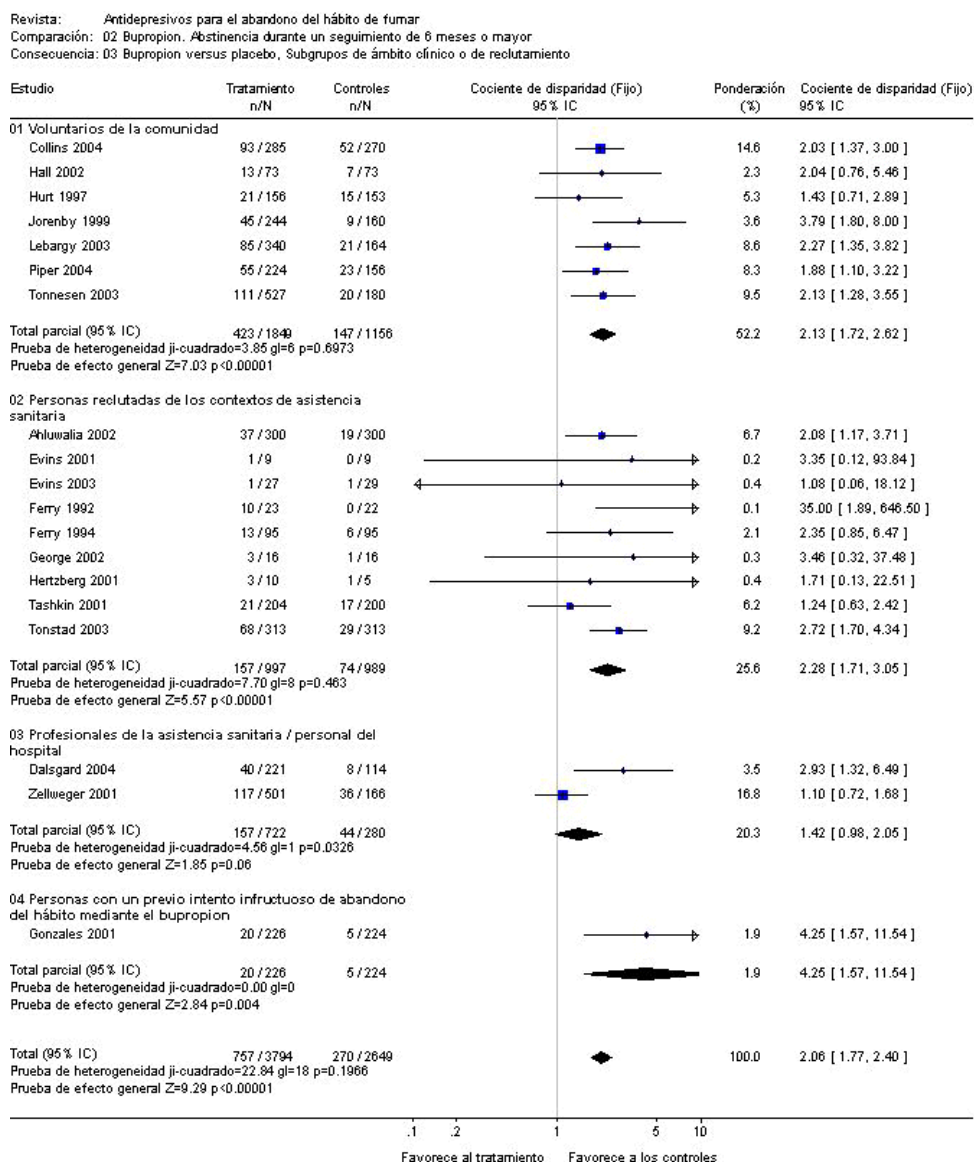
02.01 Bupropion versus placebo



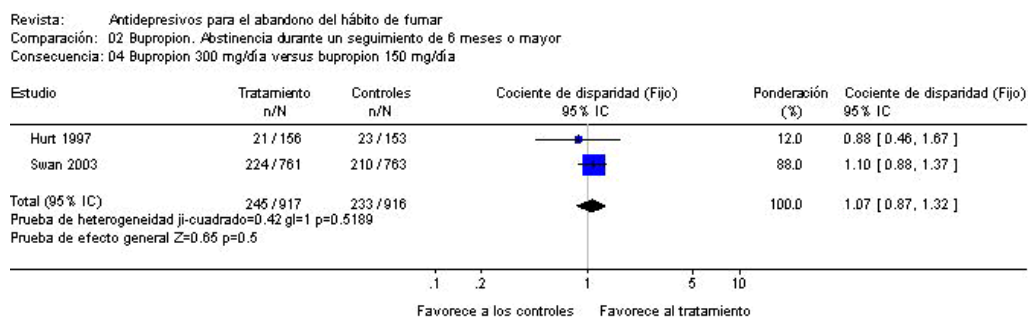
02.02 Bupropion versus placebo. Duración de subgrupos de seguimiento



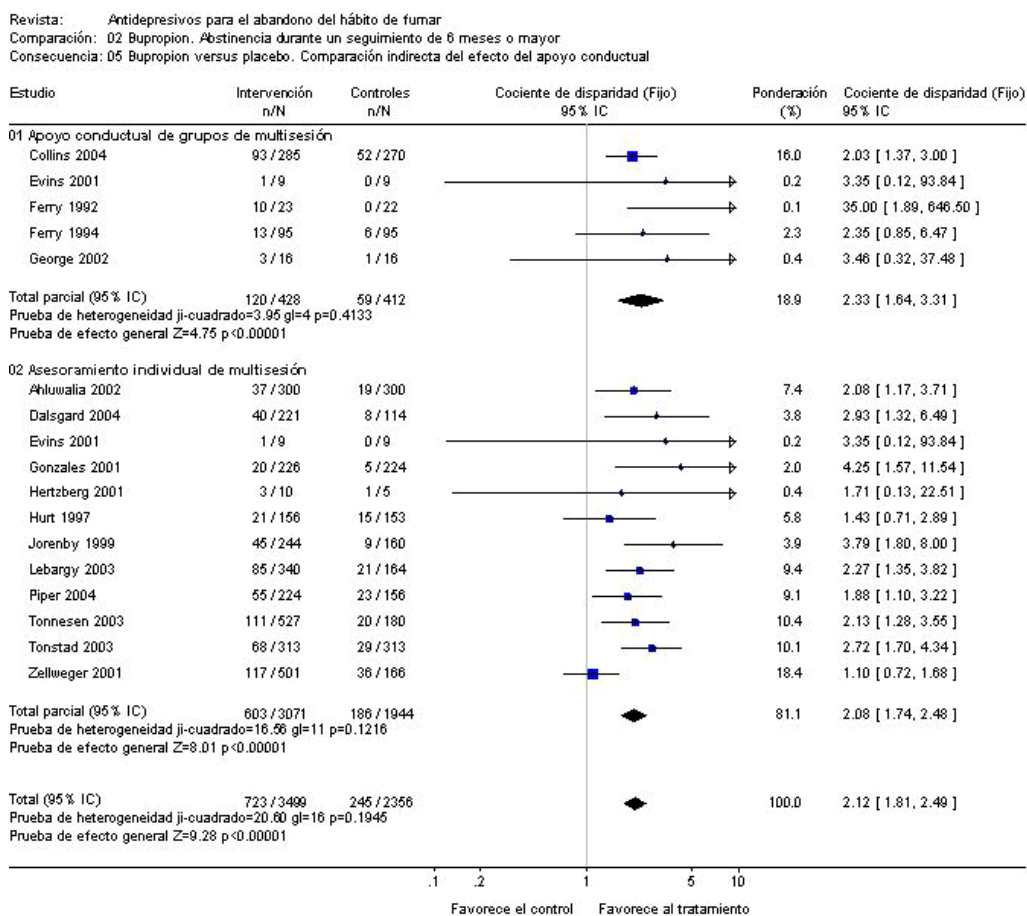
02.03 Bupropion versus placebo, Subgrupos de ámbito clínico o de reclutamiento



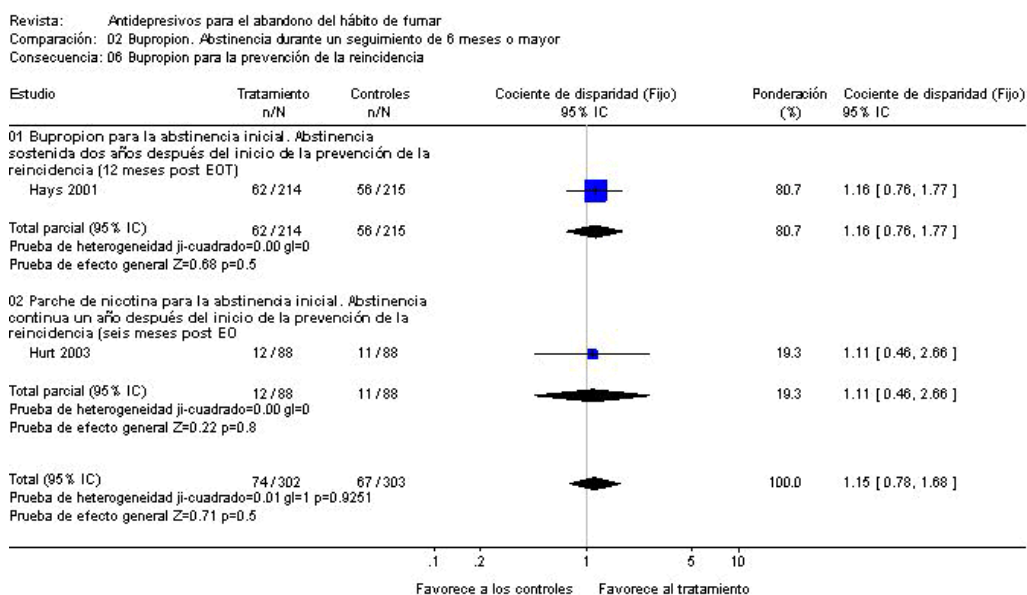
02.04 Bupropion 300 mg/día versus bupropion 150 mg/día



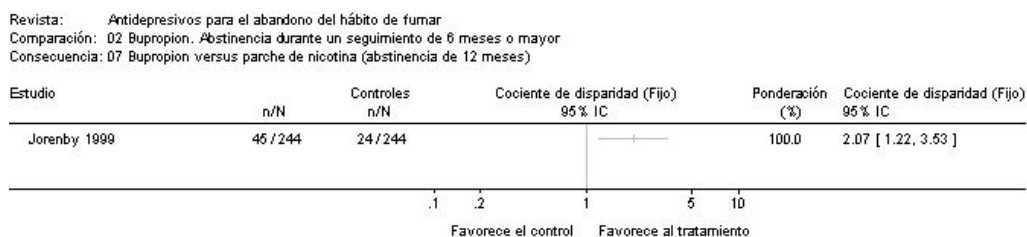
02.05 Bupropion versus placebo. Comparación indirecta del efecto del apoyo conductual



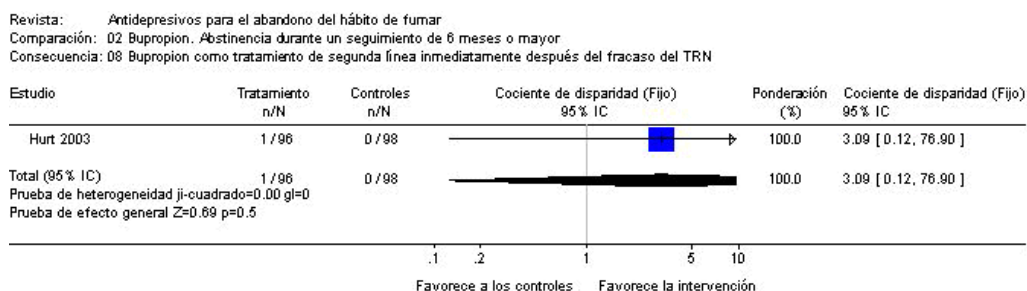
02.06 Bupropion para la prevención de la reincidencia



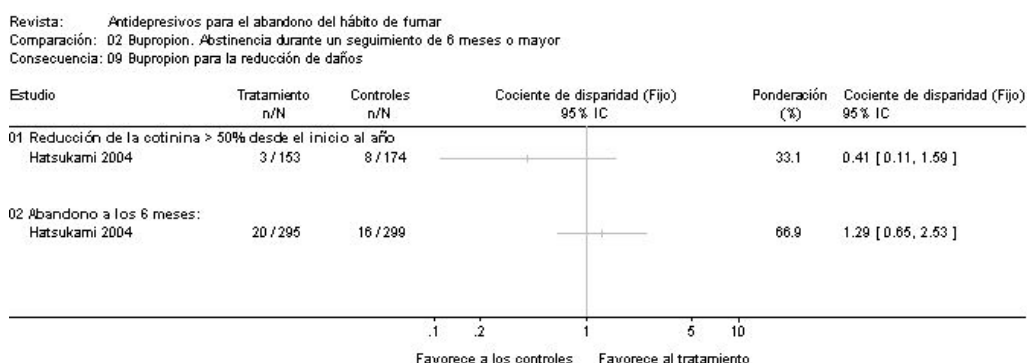
02.07 Bupropion versus parche de nicotina (abstinencia 12 meses)



02.08 Bupropion como tratamiento de segunda línea inmediatamente después del fracaso del TRN



02.09 Bupropion para la reducción de daños



02.10 Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Estudio	Eventos graves	Otros eventos adversos	Retiro debido a eventos adversos
Ahluwalia 2002	No hubo crisis convulsivas No se informaron eventos adversos graves.	Insomnio (29,3 versus 20,7%) más frecuente con bupropion. Sequedad bucal (28% versus 24%)	Sin información
Collins 2004	No se informó en el trabajo	No se informó en el trabajo	No se informó en el trabajo
Dalsgard 2004	No hubo crisis convulsivas Ningún evento adverso grave durante la fase de tratamiento. Tres eventos durante el seguimiento en el grupo de bupropion, incluida una muerte, no se consideraron relacionados con el fármaco.	Insomnio (28% versus 18%), mareos (8% versus 1%) y problemas de la piel (15% versus 7%) más frecuentes con bupropion. La depresión mayor fue más frecuente en el placebo (1% versus 5%),	12% con bupropion y 8% con placebo abandonaron debido a un evento adverso.

Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Evins 2001	No hubo crisis convulsivas	Ninguna información (solamente 19 participantes)	Sin información
Evins 2003	No se informa en el resumen	No se informa en el resumen	No se informa en el resumen
Ferry 1992	No se presentaron crisis convulsivas (datos de un informe de la FDA)	Ninguna información del resumen	Ninguna información del resumen
Ferry 1994	No se presentaron crisis convulsivas (datos de un informe de la FDA)	Ninguna información del resumen	3% para el bupropion y 3% para el placebo se retiraron debido a la experiencia adversa (datos de un informe de la FDA)
George 2002	No hubo crisis convulsivas	La sequedad bucal fue más frecuente con el bupropion (62,5% versus 25,0%). Cefalea (56,3% versus 37,5%), insomnio (43,8% versus 27,8%), problemas de memoria (50,0% versus 31,3%), visión borrosa (50,0% versus 25,0%), pulsaciones irregulares (37,5% versus 12,5%), náuseas/vómitos (43,8% versus 18,8%), diarrea (50,0% versus 25,0%), ansiedad/agitación (50,0% versus 25,0%), temblor (31,3% versus 12,5%)	Dos para el bupropion y cinco para placebo se retiraron durante el tratamiento, no proporcionaron razón alguna
Gonzales 2001	No hubo crisis convulsivas. Se evaluó un evento adverso grave (erupción cutánea con prurito y edema) en el grupo de bupropion como provocado por la medicación del estudio	No se hallaron diferencias significativas entre el bupropion y el placebo. El 72% de los pacientes con bupropion informaron eventos adversos versus el 58% para el placebo. Los eventos adversos más frecuentes son insomnio (11% para el PL, 24% para el BUP), infecciones virales (19% para el PL, 13% para el BUP), sequedad bucal (9% para el PL, 13% para el BUP), cefalea (13% para el PL, 8% para el BUP),	Treinta personas interrumpieron la medicación debido a un evento adverso, 11 (5%) con placebo, 19 (8%) con bupropion. Para los pacientes con bupropion, los eventos más frecuentes fueron ansiedad (cuatro), sequedad bucal (tres) y erupción cutánea (tres)
Hall 2002	No hubo crisis convulsivas	No se hallaron diferencias significativas entre bupropion y placebo	Ningún informe
Hatsukami 2004	No hubo crisis convulsivas. Ocho eventos adversos graves con bupropion, tres con placebo. Se creyó que un caso de dolor torácico estaba relacionado al tratamiento.	Ningún detalle	Sesenta personas interrumpieron la medicación debido a eventos adversos, 22 (7%) con el placebo, 38 (13%) con el bupropion.
Hays 2001	No hubo crisis convulsivas. No se consideró que la medicación del estudio haya provocado eventos adversos graves	No se hallaron diferencias significativas entre bupropion y placebo. Los eventos adversos más frecuentes durante la fase de medicación doble ciego de 45 semanas fueron insomnio (7% para el PL, 10% para el BUP) y cefalea (17% para el PL, 24% para el BUP) también rinitis, gripe URI y lesiones accidentales.	41 personas interrumpieron la medicación debido a eventos adversos, 17 (8%) con el placebo, 24 (11%) con el bupropion.
Hertzberg 2001	No hubo crisis convulsivas. Un paciente que recibió bupropion experimentó ataxia, cefalea y nerviosismo.	Ningún detalle	Un bupropion (ataxia, cefalea y nerviosismo)
Hurt 1997	No hubo crisis convulsivas. Uno de tres eventos adversos graves se podría haber asociado al bupropion; irritabilidad extrema, inquietud, ira, ansiedad y deseo en una persona que dejó el tabaco.	Se asoció al bupropion de 300 mg con un significativamente mayor insomnio (34,6% versus 20,9%) y sequedad bucal (12,8% versus 4,6%) que el placebo.	37 personas interrumpieron la medicación debido a eventos adversos; 6 (5%) placebo; 9 (6%) 100 mg; 7 (5%) 150 mg; 13 (8%) 300 mg. El temblor, las cefaleas, la erupción cutánea y la urticaria resultaron las causas más frecuentes para detener el tratamiento.

Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Hurt 2003	No hubo crisis convulsivas	No hubo diferencias significativas. Ansiedad (16% versus 9%) y nerviosismo (13% versus 6%) más frecuente en el grupo de bupropion. Insomnio menos frecuente (10% versus 17%).	No se informa.
Jorenby 1999	No hubo crisis convulsivas. Tres eventos adversos graves se atribuyeron al bupropion, todos consistían en erupciones y prurito, uno con dificultades respiratorias y opresión torácica. Todos experimentaron una resolución total de los síntomas	El bupropion se asoció con mayor insomnio (42,4% versus 19,5%) y sequedad bucal (10,7% versus 4,4%) que el placebo.	79 personas interrumpieron la medicación debido a eventos adversos; 6 (3,8%) con placebo; 16 con (6,6%) un parche; 29 (11,9%) con bupropion y 28 (11,4%) con el grupo de tratamiento combinado. 20% abandonaron el estudio, y 35% se perdieron en el seguimiento a los 12 meses.
Lebargy 2003	No hubo crisis convulsivas 5 con bupropion y un evento adverso grave con placebo durante el tratamiento, uno con bupropion y uno con placebo durante el seguimiento. Se consideró que un síncope y un síndrome depresivo después del final del tratamiento se debieron al bupropion. No hubo detalles adicionales de la presentación	61% de bupropion y 45% con placebo experimentaron al menos un evento adverso Trastorno del sueño: 33% con bupropion versus 19% con placebo	11% con bupropion y 5% con placebo interrumpieron la medicación
Piper 2004	Ninguna información del resumen	Ninguna información del resumen	Ninguna información del resumen
Simon 2002	Ninguna información del resumen	Ninguna información del resumen	Ninguna información del resumen
Swan 2003	No ocurrieron crisis convulsivas o muertes. No se informaron eventos adversos graves	La mayor dosis se asoció con más dificultades para dormir (48% versus 41%), dificultades para concentrarse (35% versus 28%), problemas gastrointestinales (27% versus 20%) y temblores/temblores (24% versus 17%) que la dosis inferior.	El 26% interrumpió la medicación en el grupo de 150 mg y un 31% en el grupo de 300 mg
Tashkin 2001	No hubo crisis convulsivas. Seis pacientes (cinco para el placebo, uno para el bupropion) experimentaron un evento adverso grave. Un evento (accidente isquémico transitorio) en el grupo placebo parecía estar relacionado con el tratamiento de los estudios.	El bupropion se asoció con mayor insomnio (24% versus 12%). Las tasas para la cefalea (6% versus 6%) y la sequedad bucal (6% versus 5%) fueron similares en los dos grupos.	27 personas interrumpieron la medicación, 14 con bupropion (7%), 13 con placebo (6,5%). Los motivos más frecuentes para el grupo de bupropion fueron ansiedad (cinco), insomnio (cuatro)
Tonnesen 2003	No hubo crisis convulsivas Siete pacientes (seis con bupropion, uno con placebo) experimentaron eventos adversos graves a la semana de finalización del tratamiento. Posibilidad razonable de que haya eventos adversos graves en tres pacientes de bupropion relacionados a la medicación de estudio (se desmayaban debido al insomnio, urticaria/angioedema (2). Además, una paciente de bupropion dio a luz a niñas gemelas cuatro semanas después de la terminación del tratamiento, una nació muerta.	Bupropion asociado con mayor insomnio (24% versus 15%), sequedad bucal (13% versus 5%), cefalea (13% versus 10%), trastornos del sueño (10% versus 7%), estreñimiento (6% versus 1%) y mareos (7% versus 4%)	Se retiró el 8% de los pacientes en el grupo de bupropion y el 6% en el grupo placebo debido a eventos adversos.

Eventos adversos del bupropion. "Ningún informe" = ninguna información, "No hubo casos" = mención explícita

Tonstad 2003	No hubo crisis convulsivas. Cinco eventos adversos graves durante el tratamiento, todos en el grupo de bupropion. Solamente uno (lupus disseminatus) se consideró relacionado con la medicación. Ninguno resultó en la interrupción de las medicaciones. Tres eventos adversos graves en una semana de tratamiento, ninguno relacionado con el uso de bupropion. 38 pacientes (24 para el bupropion, 14 para el placebo) informaron eventos adversos cardiovasculares. 4 muertes (2, 2) durante la fase de seguimiento, ninguna relacionada con la medicación del estudio.	Bupropion asociado con más insomnio (24% versus 12%), sequedad bucal (18% versus 10%), náuseas (13% versus 6%), mareos (8% versus 5%). el 11% en cada grupo informó una cefalea. Ninguna prueba de efectos sobre los signos vitales en los pacientes con enfermedades cardiovasculares.	el 5% para el bupropion y el 6% para el placebo abandonó debido a eventos adversos.
Zellweger 2001	En el grupo de bupropion se presentaron dos crisis convulsivas. Un paciente tenía una posible predisposición familiar. Un paciente en el grupo placebo padeció un ataque isquémico transitorio	El bupropion se asoció con mayor insomnio (39% versus 22%). Tasas similares de sequedad bucal (12% versus 10%), agitación (10% versus 11%), náuseas (10% versus 7%).	Se retiraron el 9% de los pacientes en el grupo de bupropion y el 6% en el grupo placebo debido a los eventos adversos, la mayoría comúnmente debido a los eventos del sistema nervioso en ambos grupos.

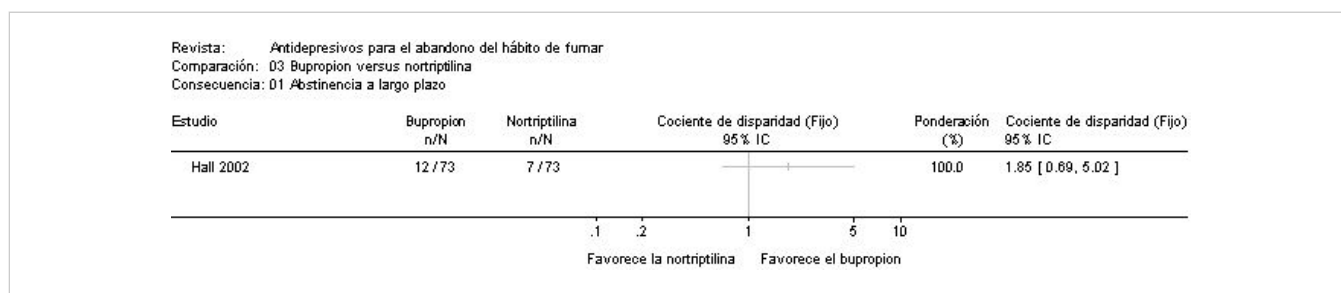
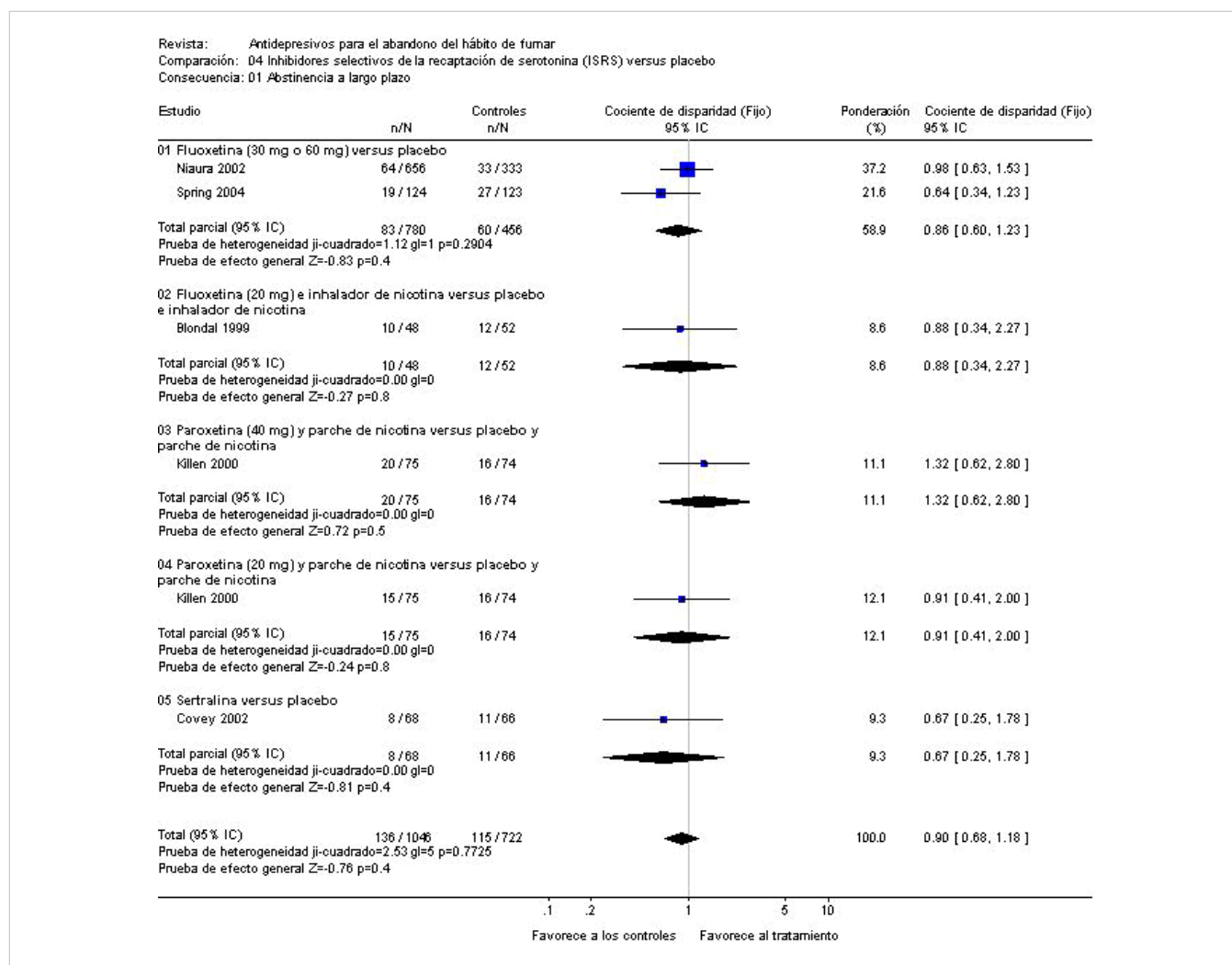
Fig. 03 Bupropion versus nortriptilina
03.01 Abstinencia a largo plazo


Fig. 04 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) versus placebo**04.01 Abstinencia a largo plazo****Fig. 05 Otros antidepresivos representados por un único estudio (Ningún metanálisis)****05.01 Abstinencia a largo plazo**