



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS PARA EL CESE DEL CONSUMO DE TABACO EN POBLACIÓN GESTANTE. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Deicy Bibiana Martínez Moncayo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina. Departamento Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia

2021

Intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante. Revisión sistemática de revisiones sistemáticas

Deicy Bibiana Martínez Moncayo

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Obstetricia y Ginecología

Director:

Carlos Fernando Grillo Ardila

Especialista en Obstetricia y Ginecología, Magister en epidemiología clínica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina. Departamento Obstetricia y Ginecología

Bogotá, Colombia

2021

*A Dios, por iluminar mi vida, a mis padres y familia, quienes
son mi mayor inspiración en la realización de mis sueños, a
Ángela Carolina, por su amor y apoyo incondicional*

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Deicy Bibiana Martínez Moncayo

Fecha 15/12/2021

Agradecimientos

Mis más sinceros agradecimientos a todos los docentes que brindaron sus conocimientos, experiencia y dedicación a lo largo de nuestros estudios, a mi asesor de proyecto Carlos Fernando Grillo, que a través de su profesionalismo y calidez humana supo instruirme, y a todas mis compañeras, con quienes descubrimos que, sin importar las circunstancias, los lazos de amistad rompen barreras de tiempo y espacio.

Resumen

Intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante. Una revisión sistemática de revisiones sistemáticas

Se estima que el tabaco es responsable de 8 millones de muertes al año al rededor del mundo, no solo como consecuencia directa de su consumo, sino también como resultado del perjuicio que produce la exposición pasiva a este agente o sus derivados (1 millón de muertes al año). El consumo de tabaco también repercute negativamente sobre la calidad de vida y las condiciones de salud de población vulnerable (v.g. menores de edad, población carcelaria y mujeres gestantes). El tabaquismo en el embarazo es la primera causa prevenible de parto pretérmino y bajo peso al nacer. Los medicamentos que se usan comúnmente para ayudar a las personas a dejar de fumar incluyen la terapia de reemplazo de nicotina, bupropión y vareniclina. Algunas personas que fuman también usan cigarrillos electrónicos que contienen nicotina para evitar fumar. No obstante, las recomendaciones sobre el manejo farmacológico y no farmacológico en mujeres embarazadas son amplias y heterogéneas; actualmente existen múltiples intervenciones farmacológicas disponibles, que buscan apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación y aunque la abstinencia al principio del embarazo genera mayores beneficios para el feto y la madre, dejar de fumar en cualquier momento durante el curso de la gestación genera un impacto favorable[22] el cual se encuentra demarcado en una reducción significativa de un 20% en el riesgo de presentar resultados perinatales adversos [27]. Conviene entonces que el especialista en Obstetricia y Ginecología conozca la evidencia disponible en torno a la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, que apoyan el cese del consumo de tabaco durante la gestación.

Metodología: Revisión sistemática de revisiones sistemáticas. Se incluirán revisiones sistemáticas metaanálisis que incluyan estudios que evalúen desenlaces clínicos maternos y neonatales posterior a las diferentes intervenciones farmacológicas.

Consideraciones éticas: Según las consideraciones éticas consignadas en la **resolución** 8430 de 2003, este estudio está clasificado como sin riesgo. En el presente estudio no se hará investigación con seres humanos, el trabajo consistirá en revisión de la literatura existente publicada y no publicada sobre una condición específica descrita, durante la revisión de la literatura se respetarán los principios de propiedad intelectual y se garantizará la ausencia de plagio, los autores declaramos no tener conflicto de interés.

Resultados esperados: Condensar la información disponible que responda a la pregunta ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, para apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación?

Palabras claves: Tabaquismo, Embarazo, puerperio, abandono del hábito tabáquico.

Abstract

Pharmacological interventions for smoking cessation in the pregnant population. A systematic review of systematic reviews

It is estimated that tobacco is responsible for 8 million deaths a year around the world, not only as a direct consequence of its consumption, but also as a result of the damage caused by passive exposure to this agent or its derivatives (1 million deaths to anus). Tobacco use also has a negative impact on the quality of life and health conditions of the vulnerable population (e.g. minors, prison population and pregnant women). Smoking in pregnancy is the leading preventable cause of preterm labor and low birth weight. Medications commonly used to help people quit smoking include nicotine replacement therapy, bupropion, and varenicline. Some smokers also use e-cigarettes that contain nicotine to help avoid smoking. However, the recommendations on pharmacological and non-pharmacological management in pregnant women are broad and heterogeneous; Currently there are multiple pharmacological interventions available, which seek to support the cessation of tobacco consumption during pregnancy and although abstinence in early pregnancy generates greater benefits for the fetus and the mother, stopping smoking at any time during the course of pregnancy generates a favorable impact [22] which is demarcated in a significant reduction of 20% in the risk of presenting adverse perinatal outcomes [27]. It is therefore advisable for the specialist in Obstetrics and Gynecology to know the available evidence regarding the safety and effectiveness of the different pharmacological interventions available, which support the cessation of tobacco consumption during pregnancy.

Keywords: Smoking, pregnancy, puerperium, smoking cessation.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante. Una revisión sistemática de revisiones sistemáticas	IX
Lista de tablas	XV
Lista de figuras	17
1. Marco teórico	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Descripción de la condición	18
1.2 Descripción de la intervención	21
1.2.1 Intervenciones para reducción de tabaco en mujeres gestantes	21
1.2.2 Antidepresivos	25
2. Justificación	26
3. Pregunta de investigación	26
4. Objetivo	26
5. Metodología	27
5.1 Criterios para considerar la inclusión de revisiones	27
5.2 Participantes	27
5.3 Intervenciones	27
5.4 Desenlace primario	28
5.5 Desenlaces secundarios	28
5.6 Búsqueda sistemática	29
Tabla 1	29
5.6.1 Palabras clave	30
Tabla 2	30
5.6.2 Búsqueda en Pubmed	30
Tabla 3	30
5.6.3 Búsqueda en EMBASE	31
Tabla 4	31
5.6.4 Búsqueda en LILACS	32
Tabla 5	32
5.6.5 Búsqueda en OVID	33

Tabla 6.....	33
5.6.6 Búsqueda en COCHRANE.....	34
Tabla 7.....	34
5.7 Selección de revisiones	34
5.8 Extracción de datos.....	35
5.9 Características de la revisión.....	35
5.10 Resumen estadístico.....	35
5.11 Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones incluidas.....	36
5.12 Calidad de la evidencia en las revisiones incluidas mediante el sistema GRADE 37	
5.13 Síntesis de resultados.....	38
6. Resultados.....	40
6.1 Descripción de las revisiones incluidas	42
6.2 Calidad metodológica de las revisiones incluidas	43
6.3 Efecto de las intervenciones	43
Tabla 8. Características de la población	44
Tabla 10. Amstar2.....	48
7. Discusión.....	52
7.1 Resumen de los principales resultados.....	52
7.2 Completitud general y aplicabilidad de la evidencia.....	53
7.3 Calidad de la evidencia	53
7.4 Posibles sesgos en el proceso de descripción general	53
7.5 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones	54
8. Conclusiones de los autores	55
9. Consideraciones éticas	55
10. Propiedad intelectual	55
11. Impacto del proyecto	55
11.1 Impacto ambiental.....	56
11.2 Área temática	56
12. Cronograma de actividades	56
13. Presupuesto	57
14. Bibliografía.....	59

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1.	29
Tabla 2.	30
Tabla 3.	30
Tabla 4.	31
Tabla 5.	32
Tabla 6.	33
Tabla 7.	34
Tabla 8. Características de la población	44
Tabla 10. Amstar2	48

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1.	39
Figura 2.	41

1.Introducción

1.1 Descripción de la condición

El tabaquismo es una adicción crónica generada por la nicotina, que produce dependencia física y psicológica[1]. Se estima que el tabaco es responsable de 8 millones de muertes al año al rededor del mundo, no solo como consecuencia directa de su consumo, sino también como resultado del perjuicio que produce la exposición pasiva a este agente o sus derivados (1 millón de muertes al año). Durante el siglo XX, cerca de 100 millones de personas murieron prematuramente debido al tabaco[2] convirtiéndolo en la principal causa de morbilidad y mortalidad prevenible en el mundo[2] Cada muerte prematura por tabaco, implica en promedio, la pérdida de 10 años de vida productiva por cada paciente que perece[3].

En Colombia, el 7% de la población padece esta adicción[4] y de acuerdo con una encuesta nacional, este hábito suele comenzar a edades tempranas (12 a 13 años)[5]. El tabaco explica la muerte de más de 32.088 colombianos al año, al tiempo que se encuentra estrechamente vinculado con un número significativo de fallecimientos por enfermedad coronaria (16%) o cerebrovascular (13%)[6]. Carga de la enfermedad que asciende a los 221.811 decesos anuales, si se tiene en cuenta las muertes atribuibles por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón [7]. Los fumadores poseen una expectativa de vida 5 años menor cuando se compara frente a la población no fumadora y de dos años menos, incluso cuando ya han suspendido esta práctica[7]. Las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco representan un costo directo anual de 4.5 billones de pesos, en tanto que el recaudo derivado del impuesto por las ventas de tabaco, alcanza tan solo el 10% de los gastos[4, 7]. El tabaquismo es entonces, un problema de salud pública que también afecta la sostenibilidad de los sistemas de salud (5,7).

Si bien, el cigarrillo es la forma más común de expendio (1.1 billones de personas fuman en el mundo y el 80% de ellas viven en países de ingresos bajos o medios), esta adicción también puede tener otras formas de exposición como ocurre, por ejemplo, mediante el

uso de puros, pipas o pipas de agua[4]. El tabaco "sin humo" también es otra práctica popular en algunas latitudes e implica el uso de tabaco para masticar, inhalar o colocar en forma de taco entre las mejillas y las encías[8]. Todas las formas de tabaco son dañinas y no existe un nivel seguro de exposición [8]. El consumo de tabaco se expresa en términos de paquetes-año como medida resumen, la cual se obtiene a partir del producto del número de paquetes de cigarrillo (20 cigarrillos) que una persona fuma por día, en función del número de años de consumo [9]. De esta forma, la población expuesta al tabaco se puede clasificar en fumador diario (aquel que fuma cualquier producto de tabaco al menos una vez al día), ocasional (fuma, pero no todos los días), ligero (menos de 5 cigarrillos por día), moderado (consume entre 5 a 16 cigarrillos por día) o pesado (más de 16 cigarrillos por día) [10].

El humo que pasa a la boca de un fumador se conoce como humo convencional [6]; aquel emitido por la punta encendida del cigarrillo se conoce como humo de corriente secundaria [6], en tanto que la combinación del humo secundario (85%) y exhalado (15%) [6] conforma el humo ambiental. El humo convencional se encuentra constituido en esencia, por una combinación de alquitrán (8%) junto a otros componentes gaseosos (92%), tales como nicotina, dióxido o monóxido de carbono, metano, acetaldehído, isopreno, acetona, cianidina de hidrógeno, 2-butanona, tolueno, acetonitrilo, acroleína, amoníaco, benceno, nitrobenzono, níquel, plomo y polonio [3]. De ellos, son reconocidos agentes carcinógenos los hidrocarburos policíclicos aromáticos (v.g. benzopireno), las nitrosaminas (v.g. 4- (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanona y N-nitrosornicotina) y los componentes inorgánicos (v.g. níquel, plomo y polonio) [3], implicados en la carcinogénesis por tabaco, a través de la inducción de mutaciones sobre los genes que orquestan la muerte celular programada (v.g. TP53, KRAS, EGFR y NF2)[11]

Pero el tabaco no solo es un agente carcinogénico conocido. Al fumar, los componentes del tabaco se depositan en la membrana alveolar, estimulando la liberación de radicales libres endógenos (v.g. anión superóxido, H_2O_2 y radical hidroxilo) [12] los cuales comprometen directamente la integridad estructural y funcional del parénquima pulmonar, al tiempo que perpetúan el fenómeno inflamatorio, como consecuencia de la activación de los neutrófilos, plaquetas y los macrófagos alveolares [13] Con la instauración progresiva del estado inflamatorio, se establece la presencia de disfunción vasomotora, el incremento

en los factores protrombóticos locales, la reducción de los factores fibrinolíticos y el aumento de las moléculas de adhesión y proliferación muscular [13], lo que conlleva a largo plazo, al inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica [12, 13]. Finalmente, la inflamación crónica de las estructuras respiratorias también genera broncoconstricción e hiperreactividad lo que, sumado al cese del movimiento ciliar, impiden la eliminación de las sustancias lesivas [12, 13].

Algo similar ocurre con el tabaquismo materno; la exposición al humo de tabaco impacta negativamente el desarrollo placentario al modificar la proliferación y diferenciación trofoblástica [14]. La nicotina inhibe la diferenciación del trofoblasto al afectar factores clave de transcripción placentaria implicados en la diferenciación de las células madre del trofoblasto, efecto que conduce a un aumento de su proliferación a expensas de su diferenciación hacia un fenotipo invasivo [15]. También inhibe la migración e invasión de las células del trofoblasto, un efecto que puede deberse en parte a la reducción de la actividad del antígeno nuclear celular anti proliferante y de metaloproteinasas de la matriz [15]. Afecta además la zona laberíntica de la placenta al disminuir su vascularización y proliferación celular. Todos estos aspectos conllevan a la falla en la invasión del trofoblasto y el establecimiento de una adecuada circulación feto-materna [15]. Por otra parte, la exposición a la nicotina, incrementa los valores promedio de la presión arterial tanto en la madre como en el feto, lo que se traduce en la reducción del flujo sanguíneo uterino efectivo y en el aumento de los índices de vasoconstricción a nivel de la arteria umbilical [14]. Aspecto que, sumado a la mayor afinidad de la hemoglobina por el monóxido de carbono (unas 210 veces mayor que por el oxígeno [16]), reduce notoriamente los niveles de oxígeno a nivel placentario y fetal, lo que explica la frecuencia y naturaleza de los resultados perinatales adversos asociados al consumo de tabaco [14].

Se estima que seis de cada cien gestantes fuman en América y que 12 de cada cien lo hacen en Europa [17]. En Suramérica, la prevalencia de tabaquismo en el embarazo oscila desde el 7% [18] al 19% [19]. Las gestantes que fuman suelen ser mujeres jóvenes, pertenecientes a minorías étnicas, con menores ingresos, pobre red de apoyo, baja escolaridad, sin pareja o con un compañero que fuma [20, 21]. La exposición antenatal al tabaco contribuye con el 8% de los partos prematuros y cerca del 20% de los partos a término con neonatos de bajo peso [22]. Las gestantes que fuman experimentan una

incidencia mayor de abortos espontáneos (RR 1.35 IC95% [1.21-1.44]) [23], óbito (RR 1.46 IC95% [1.38-1.54]) [24], anomalías congénitas (OR 1.17 IC95% [1.03-1.34]) [25], muerte perinatal (RR 1.33 IC95% [1.25-1.41]) [24] y síndrome de muerte súbita del lactante (RR 1.22 IC95% 1.14-1.30) [25]. La exposición *in útero* o post natal al tabaco, también se encuentra vinculada con problemas de la conducta o el desarrollo [26], obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2, deterioro pulmonar, hiperreactividad bronquial, problemas de conducta o del desarrollo. Los gastos relacionados con la atención médica en gestantes que fuman también suelen ser mucho más altos en comparación con la población general [17]. Asociación que sugiere que las complicaciones relacionadas con la gestación o el parto suelen ser más graves en la población expuesta [17].

Actualmente existen múltiples intervenciones farmacológicas disponibles, que buscan apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación, y aunque la abstinencia al principio del embarazo genera mayores beneficios para el feto y la madre, dejar de fumar en cualquier momento durante el curso de la gestación genera un impacto favorable[22], el cual se encuentra demarcado en una reducción significativa de un 20% en el riesgo de presentar resultados perinatales adversos [27]. Conviene entonces que el especialista en Obstetricia y Ginecología conozca la evidencia disponible en torno a la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, que apoyan el cese del consumo de tabaco durante la gestación.

1.2 Descripción de la intervención

1.2.1 Intervenciones para reducción de tabaco en mujeres gestantes

Nicotina y agonistas del receptor parcial de nicotina

Nicotina: La nicotina se une a receptores de acetilcolina específicos, principalmente receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales subtipos $\alpha 4\beta 2$, en el sistema nervioso central, y estimula la liberación de neuromoduladores (principalmente dopamina) promoviendo el placer y perpetuando el consumo crónico, lo que lleva a la adicción. [28].

La nicotina y sus sucedáneos se comportan como una base débil, toda vez que poseen una constante de disociación acuosa de 7.9 pKa, lo que limita su capacidad de difusión a través de la membrana celular en un ambiente ácido [29]. No obstante, en presencia de un pH favorable (v.g. alcalino como el sanguíneo), al menos un 30% de la dosis administrada de nicotina se encuentra en forma ionizada, lo que le otorga la factibilidad de atravesar la membrana celular [30]. Fumar constituye la vía de absorción más efectiva, en consideración que la nicotina pasa directamente al sistema circulatorio, al enfrentarse con la enorme interfaz alveo-capilar del lecho pulmonar, logrando concentraciones significativas en sangre (10 inhalaciones con intervalos de 30 segundos permiten niveles plasmáticos de nicotina de 18.8 ng/mL) [30, 31]. Otra forma relativamente efectiva de absorción es la mucosa bucal (v.g. chicles de nicotina o tabaco de mascar), en donde el epitelio delgado de la boca facilita su paso al torrente circulatorio, evitando el metabolismo hepático [30]. Finalmente, y quizás, la forma menos efectiva, es su ingesta, toda vez que la tasa de absorción intestinal es menor, lo que, sumado al metabolismo hepático, generan una disminución de su biodisponibilidad (menos del 30% de la ingesta total), cuando se compara frente a otras rutas de administración [30].

A nivel hepático, la nicotina se metaboliza a cotinina, principalmente por acción de la enzima citocromo P450 2A6 (CYP2A6) y en menor medida por el citocromo P450 2B6 (CYP2B6) y el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) [32]. La vida media de la nicotina es de 60 a 180 horas [29]. La excreción de la cotinina se hace por vía renal aproximadamente a 35 mL/min[29] con niveles plasmáticos detectables hasta los 60 minutos luego de su ingesta. Tasa de absorción, metabolismo y excreción, que exhibe un comportamiento diferencial por género, con tasas de aclaramiento plasmático superiores en mujeres, alcanzando niveles tan altos como un 60% para la nicotina y del orden del 140% para la cotinina, si se trata de una gestante [32]. Aspectos diferenciales en el metabolismo de estas sustancias que explica en gran parte, el motivo por el cuál las gestantes pueden llegar a requerir dosis más altas de sus suplementos de nicotina (terapia de reemplazo), si se quiere lograr la anhelada abstinencia [29]. La nicotina puede administrarse de diferentes maneras de acuerdo con las necesidades particulares de cada paciente [29]; no obstante, en la actualidad, la terapia de reemplazo de nicotina se administra en forma de goma de mascar, inhaladores o parches [29].

La goma de mascar y las tabletas, proporcionan de 2 a 4 mg de nicotina, en tanto que los inhaladores administran una suplenencia equivalente a 1mg de nicotina por pulso. Por su parte, los parches liberan de 14 a 44 mg de nicotina por cada 16 a 24 horas de uso. Si bien, en un principio la duración de la terapia debe ser el menor tiempo posible, su duración varía en función de la intensidad del tabaquismo, la duración del hábito y acorde al uso de otras co-intervenciones para dejar de fumar (v.g. terapia). No obstante, tradicionalmente la intervención se realiza por 4 a 12 semanas en población gestante [33]. La nicotina, y sus sucedáneos, se considera un medicamento de categoría D en el embarazo [33] es decir, su uso puede tener efectos sobre el feto, pero debe administrarse de acuerdo a la evaluación del riesgo-beneficio definido de manera individual en cada gestante [34]. Los parches de nicotina se adhieren a la piel como un vendaje adhesivo y libera constantemente pequeñas dosis de nicotina a través de la piel hacia el torrente sanguíneo[35].

Cigarrillos electrónicos: Los cigarrillos electrónicos (v.g. vapes, vaporizadores, bolígrafos vapes y bolígrafos hookah) [47] constituyen una tecnología en desarrollo, que, de manera similar a otras formas de terapia de reemplazo, puede impactar positivamente los síntomas de abstinencia y la motivación para dejar de fumar[21]. Se cree que los cigarrillos electrónicos abordan aspectos conductuales y bioquímicos [21], al reemplazar algunos gestos habituales en los fumadores, como los movimientos estereotipados mano-boca, lo que sumado a la administración o no de terapia de reemplazo de nicotina, logra mantener la abstinencia [21].

Vareniclina: Es un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha_4\beta_2$, con una afinidad cinco veces mayor en comparación con la nicotina, lo que explica en consecuencia una descarga dopaminérgica sustancialmente mayor [36]. A diferencia de su análogo, la vareniclina activa parcialmente el sistema dopaminérgico mesolímbico, hecho que permite entender el mecanismo neuronal implicado en el hábito de fumar. El efecto final es aliviar los síntomas de ansiedad de fumar y sostener la abstinencia de tabaco [36].

La absorción de vareniclina es prácticamente completa luego de su administración oral (95%), su biodisponibilidad no se afecta por el consumo de los alimentos ni por el horario de administración, lo que sumado a su farmacocinética lineal y baja unión a proteínas

plasmáticas (20%)[36], explica su alta disponibilidad [36]. La concentración plasmática máximas de este medicamento se logra al termino de 3 a 4 primeras horas[36], con un tiempo de vida cercano a 24 horas, para finalmente ser excretado por vía renal prácticamente sin cambios [37] [36], dada la ausencia de actividad hepática sobre este medicamento. [38]

La vareniclina se considera un medicamento de categoría C en el embarazo [38], No obstante, la información que se tiene de la vareniclina en el embarazo es escasa y se limita a pocos estudios observacionales[39]. La administración de vareniclina se encuentra asociada al desarrollo de ruptura prematura de membranas [40], parto pretérmino [41], peso bajo para edad gestacional[39] y aborto espontáneo en el primer trimestre del embarazo en modelos animales, aspecto que debe ser sopesado al momento de definir su uso durante la gestación. [36, 37]. Como terapia para el cese del consumo de tabaco, se inicia a dosis de 0.5 mg/día por 3 días, para luego continuar a 0.5 mg cada 12 horas por 7 días, alcanzando una dosis final de 1mg cada 12 horas por 7 a 12 semanas [42]. La vareniclina permite el uso titulado de su dosis con el ánimo de evitar los eventos secundarios del fármaco, siendo entre otros los más comunes disforia, depresión, ansiedad, insomnio, dificultad para la concentración, aumento del apetito y del peso[38].

Citisina: Al igual que la vareniclina, la citisina actúa como un agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nAChRs, con afinidad siete veces mayor con respecto a la nicotina, pero con efectividad menor comparado con el agonista total del receptor $\alpha 4\beta 2$ [43]. La citisina reduce los efectos de la nicotina sobre la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico, al mismo tiempo que atenúa los síntomas de abstinencia de nicotina que acompañan a los intentos de cesación[44]. La citisina se absorbe eficientemente por vía oral (90 a 95%)[43,45], posee una baja unión a proteínas plasmáticas (42%) y logra su máxima concentraciónal término de dos horas [41], luego de su administración oral[45]. La citisina tiene una vidamedia cercana a las 5 horas siendo excretada por vía renal sin cambios sustanciales, luego de 24 horas[45]. Características en la excreción en virtud de su ausencia de metabolismo hepático, lo que también le confiere, un menor riesgo de interacción con otros medicamentos [41]. No se sabe que el metabolismo de la citisina se altere durante el embarazo. Se considera un fármaco categoría C en el embarazo.

Dado su tiempo de vida media corta, la terapia a base de cisticina se administra a dosis de 1.5 mg cada 2 horas durante los 3 primeros días, con incremento paulatino en el intervalo de administración al pasar por 2.5 horas (día 4 a12 de terapia), cada 3 horas (día 13 a 16) cada 5 horas (día 17 a 20 de tratamiento), hasta llegar a 1.5 mg los días 21 a 25 de terapia[40].

1.2.2 Antidepresivos

Bupropión: Diseñado como un fármaco antidepresivo, su uso como terapia para dejar de fumar se inició a comercializar a mediados del año 2.000 [21]. A la fecha se desconoce el mecanismo exacto por el cual el bupropión incrementa la capacidad de abstenerse al consumo del tabaco. No obstante, dado que este fármaco inhibe selectivamente la recaptación noradrenérgica y dopaminérgica a nivel neuronal, generando como efecto resultante la atenuación de los síntomas asociados a la privación del uso de nicotina [42]. El bupropión se metaboliza a nivel hepático predominantemente por la enzima CYP2B6, en donde genera sus tres principales metabolitos activos (hidroxibupropión, treo-bupropión, y eritro-bupropión) los cuales exhiben periodos de vida media que oscilan desde 1.5 a 5 horas para el treo y el eritro-bupropión, y que asciende a 7 horas para el hidroxibupropión [42]. El bupropión o sus metabolitos tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas[49]. Aunque se presentan cambios inducidos por el embarazo en el volumen plasmático y las concentraciones de las proteínas plasmáticas, esto aparentemente no altera el metabolismo de este medicamento [49]. Tan solo el 1% del bupropión se elimina en la orina como fármaco sin modificaciones, en tanto que sus metabolitos se excretan en forma de productos conjugados de glicina [41], logrando la depuración completa de este medicamento al término de 96 horas luego de su ingesta [41]. Es de destacar que debido al mecanismo de acción distintivo del bupropión es probable que produzca efectos secundarios como inquietud y reduzca el umbral convulsivo.

El bupropión se clasifica como un fármaco categoría B en el embarazo, dado que, a pesar de tener un riesgo teórico extremadamente bajo, el uso de bupropión durante el primer trimestre de gestación, se ha vinculado con un aparente incremento en la frecuencia de

defectos cardiovasculares en el feto[44], en particular, obstrucciones del flujo de salida del ventrículo izquierdo, con una tasa de 2 a 3 veces más alta de lo esperado. La dosis habitual para dejar de fumar es de 150 mg una vez al día durante 3 días, aumentando a 150 mg dos veces al día, continuada durante 7 a 12 semanas[21].

2. Justificación

El tabaquismo en el embarazo es la primera causa prevenible de parto pretérmino y bajo peso al nacer. Los medicamentos que se usan comúnmente para ayudar a las personas a dejar de fumar incluyen la terapia de reemplazo de nicotina, bupropión y vareniclina. Algunas personas que fuman también usan cigarrillos electrónicos que contienen nicotina para ayudar a evitar fumar. No obstante, las recomendaciones sobre el manejo farmacológico y no farmacológico en mujeres embarazadas son amplias y heterogéneas.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, para apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación?

4. Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible en torno a la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, para apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación, tomando como fuente primaria de información revisiones sistemáticas (Cochrane y no Cochrane).

P: Mujeres gestantes con síndrome de abstinencia o aquellas que desean iniciar el cese del hábito una vez se enteran de su embarazo

I: Terapia farmacológica o acompañada de terapia conductual

C: Apoyo conductual, solo en combinación con placebo o ninguna intervención

O: Cesación tabáquica durante el embarazo validada y desenlaces fetales.

5. Metodología

5.1 Criterios para considerar la inclusión de revisiones

Esta revisión de revisiones incluirá revisiones sistemáticas Cochrane y no Cochrane en las que se evalúe la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, para apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación. Para aquellas intervenciones o desenlaces no cubiertos por revisiones Cochrane, se procederá a identificar aquellas revisiones sistemáticas no Cochrane que si cubran los aspectos faltantes. En caso de encontrar revisiones no-Cochrane que se sobrepasen entre sí, se procederá a priorizar la inclusión de aquella más reciente (fecha de búsqueda) y de mayor calidad (confianza AMSTAR 2) [46].

Para aquellas revisiones que incluyen estudios con población gestante y no gestante, se extraerá y analizará la información relevante para la población de interés[46]. Se excluirán revisiones narrativas o cualquier otra forma de síntesis de evidencia que no cumple con la definición de una revisión sistemática[47].

5.2 Participantes

Mujeres gestantes con o sin factores de riesgo psicosociales (v.g. población indígena, minoría étnica, farmacodependencia, adolescentes, bajo nivel socioeconómico) que consumen tabaco o han dejado recientemente de hacerlo, independientemente de su grado de exposición.

5.3 Intervenciones

Esta revisión de revisiones sistemáticas incluirá todos los tipos de intervenciones farmacológicas utilizadas para apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación.

La intervención podrá iniciar en cualquier trimestre, extenderse hasta el puerperio y estar o no acompañada de una intervención no farmacológica. Las intervenciones consideradas incluyen el uso de suplencia de terapia de reemplazo de nicotina, la prescripción de bupropión o vareniclina, clonidina, citisina o cigarrillos electrónicos. El desenlace primario será el cese del hábito de fumar, así como también eventos adversos maternos y perinatales.

Se incluirán revisiones que comparen las intervenciones previamente mencionadas frente al tratamiento habitual o no intervención, así como aquellas que comparan diferentes tipos de intervención.

5.4 Desenlace primario

El cese del hábito de fumar se define como la interrupción permanente del hábito de fumar al final del embarazo o al puerperio.

5.5 Desenlaces secundarios

- Muerte materna definida como evento derivado de la administración del medicamento a evaluar
- Malformaciones congénitas: Malformaciones de órganos o partes del cuerpo durante el desarrollo en el útero.
- Mortinatos: El evento de que un FETO nace muerta o muerta.
- Parto prematuro: PARTO antes de las 37 semanas de EMBARAZO (259 días desde el primer día del último período menstrual de la madre, o 245 días después de la FERTILIZACIÓN).
- Bajo peso al nacer: Un bebé que tiene un peso al nacer de 2500 g. (5.5 lb.) o menos, pero BEBÉS DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO está disponible para bebés que tienen un peso al nacer de 1500 gramos (3.3 lb.) o menos.
- Síndrome de abstinencia neonatal: Adicción y abstinencia fetal y neonatal como resultado de la dependencia de la madre a las drogas durante el embarazo.
- Síndrome de abstinencia: Síntomas fisiológicos y psicológicos asociados con la abstinencia del uso de un fármaco después de una administración prolongada o

habituación. El concepto incluye la abstinencia de fumar o beber, así como la abstinencia de un fármaco administrado.

5.6 Búsqueda sistemática

Tabla 1.

P Pacientes o Población o Problema	I Intervención o exposición o factor de interés	C Comparador o Alternativa (opcional)	O Outcome o resultado o desenlace de interés
Mujeres en embarazo fumadoras	Terapia farmacológica o acompañada de terapia conductual.	Apoyo conductual, solo en combinación con placebo o ninguna intervención.	<ul style="list-style-type: none"> • Cesación tabáquica durante el embarazo validada • Cesación tabáquica durante los primeros 6 meses postparto validada • Cesación tabáquica durante los primeros 12 meses postparto validada • Cesación tabáquica durante los primeros 12 meses postparto por auto reporte • Eventos adversos no serios • Aborto • Bajo peso al nacer

			<ul style="list-style-type: none"> • Muerte neonatal • Anomalías congénitas • Parto pretérmino
--	--	--	---

5.6.1 Palabras clave

Tabla 2.

1	(Pregnancy or pregnancies or gravidity or pregnant) and (tobacco or smoke or Tobacco Smoke Pollution)
2	nicotine or bupropion or varenicline or cytisin
3	Placebo
4	Perinatal Death or congenital abnormalit* OR stillbirth OR death OR substance withdrawal syndrome OR neonatal abstinence syndrome OR abstinence OR abstinence syndrome or infant, very low birth weight OR asthma or asthmas OR diabetes mellitus or diabetes OR recurren*

5.6.2 Búsqueda en Pubmed

Tabla 3.

1	("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[Tiab] OR "pregnancies"[Tiab] OR "pregnancy s"[Tiab] OR ("gravidity"[MeSH Terms] OR "gravidity"[Tiab] OR "pregnant"[Tiab] OR "pregnants"[Tiab])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[Tiab] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[Tiab] AND "products"[Tiab]) OR "tobacco products"[Tiab] OR "tobaccos"[Tiab] OR "tobacco s"[Tiab])	6569
2	"nicotine"[MeSH Terms] OR "nicotine"[Tiab] OR "nicotine s"[Tiab] OR "nicotines"[Tiab] OR "bupropion"[MeSH Terms] OR "bupropion"[Tiab] OR "amfebutamone"[Tiab] OR "bupropion s"[Tiab]	57510

	OR "bupropione"[Tiab] OR "vareniclin"[Tiab] OR "varenicline"[MeSH Terms] OR "varenicline"[Tiab] OR "varenicline s"[Tiab] OR "cytisin"[Tiab] OR "cytisine"[Supplementary Concept] OR "cytisine"[Tiab]	
3	"placeboes"[Tiab] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebos"[Tiab] OR "placebo"[Tiab]	242696
4	"Perinatal Death"[Tiab] OR ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[Tiab] AND "abnormalities"[Tiab]) OR "congenital abnormalities"[Tiab]) OR ("stillbirth"[MeSH Terms] OR "stillbirth"[Tiab] OR "stillbirths"[Tiab]) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[Tiab] OR "deaths"[Tiab]) OR ("substance withdrawal syndrome"[MeSH Terms] OR ("substance"[Tiab] AND "withdrawal"[Tiab] AND "syndrome"[Tiab]) OR "substance withdrawal syndrome"[Tiab]) OR ("neonatal abstinence syndrome"[MeSH Terms] OR ("neonatal"[Tiab] AND "abstinence"[Tiab] AND "syndrome"[Tiab]) OR "neonatal abstinence syndrome"[Tiab]) OR ("infant, very low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[Tiab] AND "low"[Tiab] AND "birth"[Tiab] AND "weight"[Tiab]) OR "very low birth weight infant"[Tiab] OR ("infant"[Tiab] AND "low"[Tiab] AND "birth"[Tiab] AND "weight"[Tiab]) OR "infant very low birth weight"[Tiab]) OR ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[Tiab] OR "asthas"[Tiab] OR "asthma s"[Tiab]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[Tiab] AND "mellitus"[Tiab]) OR "diabetes mellitus"[Tiab]) OR ("recurrence"[Tiab] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[Tiab] OR "recurrences"[Tiab] OR "recurrencies"[Tiab] OR "recurrency"[Tiab] OR "recurrent"[Tiab] OR "recurrently"[Tiab] OR "recurrents"[Tiab])	3033087

5.6.3 Búsqueda en EMBASE

Tabla 4.

1	('pregnancy'/mj OR 'pregnancy':ab,ti OR 'pregnancies':ab,ti OR 'pregnancy s':ab,ti OR ('gravity'/mj OR 'gravity':ab,ti OR 'pregnant':ab,ti OR 'pregnants':ab,ti)) AND ('tobacco'/mj OR 'tobacco':ab,ti OR 'tobacco products'/mj OR ('tobacco':ab,ti AND	
---	---	--

	'products':ab,ti) OR 'tobacco products':ab,ti OR 'tobaccos':ab,ti OR 'tobacco s':ab,ti)	
2	'nicotine'/mj OR 'nicotine':ab,ti OR 'nicotine s':ab,ti OR 'nicotines':ab,ti OR 'bupropion'/mj OR 'bupropion':ab,ti OR 'amfebutamone':ab,ti OR 'bupropion s':ab,ti OR 'bupropione':ab,ti OR 'vareniclin':ab,ti OR 'varenicline'/mj OR 'varenicline':ab,ti OR 'varenicline s':ab,ti OR 'cytisin':ab,ti OR 'cytisine'[Supplementary Concept] OR 'cytisine':ab,ti	
3	'placeboes':ab,ti OR 'placebos'/mj OR 'placebos':ab,ti OR 'placebo':ab,ti	242696
4	'Perinatal Death':ab,ti OR ('congenital abnormalities'/mj OR ('congenital':ab,ti AND 'abnormalities':ab,ti) OR 'congenital abnormalities':ab,ti) OR ('stillbirth'/mj OR 'stillbirth':ab,ti OR 'stillbirths':ab,ti) OR ('death'/mj OR 'death':ab,ti OR 'deaths':ab,ti) OR ('substance withdrawal syndrome'/mj OR ('substance':ab,ti AND 'withdrawal':ab,ti AND 'syndrome':ab,ti) OR 'substance withdrawal syndrome':ab,ti) OR ('neonatal abstinence syndrome'/mj OR ('neonatal':ab,ti AND 'abstinence':ab,ti AND 'syndrome':ab,ti) OR 'neonatal abstinence syndrome':ab,ti) OR ('infant, very low birth weight'/mj OR ('infant':ab,ti AND 'low':ab,ti AND 'birth':ab,ti AND 'weight':ab,ti) OR 'very low birth weight infant':ab,ti OR ('infant':ab,ti AND 'low':ab,ti AND 'birth':ab,ti AND 'weight':ab,ti) OR 'infant very low birth weight':ab,ti) OR ('asthma'/mj OR 'asthma':ab,ti OR 'asthas':ab,ti OR 'asthma s':ab,ti) OR ('diabetes mellitus'/mj OR ('diabetes':ab,ti AND 'mellitus':ab,ti) OR 'diabetes mellitus':ab,ti) OR ('recurrence':ab,ti OR 'recurrence'/mj OR 'recurrence':ab,ti OR 'recurrences':ab,ti OR 'recurrencies':ab,ti OR 'recurrency':ab,ti OR 'recurrent':ab,ti OR 'recurrently':ab,ti OR 'recurrents':ab,ti)	3033087

5.6.4 Búsqueda en LILACS

Tabla 5.

1	(mh:(pregnancy) OR tw:(pregnancy) OR tw:(pregnancies) OR tw:(pregnancy) OR tw:(gravidity) OR tw:(gravidity) OR tw:(pregnant) OR tw:(pregnants)) AND (mh:(tobacco) OR tw:(tobacco) OR mh:(tobacco products) OR tw:(tobacco) AND tw:(products) OR tw:(tobacco products) OR tw:(tobaccos) OR tw:(tobacco)	6569
---	--	------

2	mh:(nicotine) OR "nicotine) OR tw:(nicotines) OR mh:(bupropion) OR tw:(bupropion) OR tw:(amfebutamone) OR tw:(bupropion) OR tw:(bupropione) OR tw:(vareniclin) OR mh:(varenicline) OR tw:(varenicline) OR tw:(varenicline s) OR tw:(cytisin) OR tw:(cytisine)	57510
3	tw:(placeboes) OR mh:(placebos) OR tw:(placebos) OR mh:(placebo)	242696
4	tw:(Perinatal Death) OR ((congenital abnormalities) OR (tw:(congenital) AND tw:(abnormalities)) OR tw:(congenital abnormalities)) OR ((stillbirth) OR tw:(stillbirth) OR tw:(stillbirths)) OR ((death) OR tw:(death) OR tw:(deaths)) OR (substance withdrawal syndrome) OR (tw:(substance) AND tw:(withdrawal) AND tw:(syndrome)) OR tw:(substance withdrawal syndrome)) OR ((neonatal abstinence syndrome) OR (tw:(neonatal) AND tw:(abstinence) AND tw:(syndrome)) OR tw:(neonatal abstinence syndrome)) OR ((infant, very low birth weight) OR (tw:(infant) AND tw:(low) AND tw:(birth) AND tw:(weight)) OR tw:(very low birth weight infant) OR (tw:(infant) AND tw:(low) AND tw:(birth) AND tw:(weight)) OR tw:(infant very low birth weight)) OR ((asthma) OR tw:(asthma) OR tw:(asthmas)) OR ((diabetes mellitus) OR (tw:(diabetes) AND tw:(mellitus)) OR tw:(diabetes mellitus)) OR (tw:(recurrence) OR (recurrence) OR tw:(recurrence) OR tw:(recurrences) OR tw:(recurrences) OR tw:(recurrency) OR tw:(recurrent) OR tw:(recurrently) OR tw:(recurrents))	3033087

5.6.5 Búsqueda en OVID

Tabla 6.

1	(Pregnancy or pregnancies:ti,ab,kw or gravidity or pregnant or pregnancy) and (tobacco or smok*)	22939
2	nicotine or bupropion or varenicline or cytisin	51943
3	Placebo	
4	Perinatal Death or congenital abnormalit* OR stillbirth OR death OR substance withdrawal syndrome OR neonatal abstinence syndrome OR abstinence OR abstinence syndrome or infant, very low birth	2216781

	weight OR asthma or asthmas OR diabetes mellitus or diabetes OR recurrent*	
--	--	--

5.6.6 Búsqueda en COCHRANE

Tabla 7.

1	(mh:(pregnancy) OR tw:(pregnancy) OR tw:(pregnancies) OR tw:(pregnancy) OR tw:(gravity) OR tw:(gravity) OR tw:(pregnant) OR tw:(pregnants)) AND (mh:(tobacco) OR tw:(tobacco) OR mh:(tobacco products) OR tw:(tobacco) AND tw:(products) OR tw:(tobacco products) OR tw:(tobaccos) OR tw:(tobacco))	22939
2	nicotine or bupropion or varenicline or cytisin	51943
3	Placebo	
4	Perinatal Death or congenital abnormalit* OR stillbirth OR death OR substance withdrawal syndrome OR neonatal abstinence syndrome OR abstinence OR abstinence syndrome or infant, very low birth weight OR asthma or asthmas OR diabetes mellitus or diabetes OR recurrent*	2216781

5.7 Selección de revisiones

Dos investigadores revisaron cada referencia por título y resumen, posteriormente se revisaron los textos completos de los estudios relevantes, aplicando los criterios preestablecidos de inclusión y exclusión y se extrajeron los datos necesarios. Las diferencias fueron resueltas por consenso y cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consulta con el tercer investigador. [48–50].

5.8 Extracción de datos

Dos revisores entrenados extrajeron de forma independiente los datos de cada revisión sistemática mediante un formulario electrónico previamente diseñado y aprobado. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o mediante discusión con el tercer investigador. Extrajimos y tabulamos información para lo siguiente. [48–50].

5.9 Características de la revisión

Recolectamos los siguientes datos de las revisiones seleccionadas:

- Nombres de los autores
- Fecha de búsqueda
- Número de estudios incluidos; año de publicación y país
- Número de ensayos clínicos incluidos en la revisión
- Diseño del estudio
- Criterios de inclusión para "Tipos de participantes"
- Número de mujeres incluidas y sus características clínicas
- Riesgo de sesgo de los ensayos incluidos (según informado por los autores de la revisión)
- Intervenciones y comparaciones relevantes que evalúen el resultado primario y los secundarios de este estudio.
- Resultados maternos y perinatales definidos
- Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones incluidas

5.10 Resumen estadístico

- Los efectos resumidos de la intervención, incluidos los efectos agrupados de la intervención (odds ratios (OR), riesgo relativo (RR), intervalos de confianza (IC) del 95%) y número de estudios y participantes que aportan datos a cada efecto agrupado de las comparaciones y del resultado relevante para este estudio.

- Información necesaria para evaluar la calidad de la evidencia de los efectos de la intervención extraídos anteriormente.

5.11 Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones incluidas

Calidad de las revisiones incluidas

Dos autores evaluaron la relevancia, al verificar que la población, la intervención, el comparador y los resultados se alinearan entre la revisión y la descripción general y evaluaron de forma independiente la calidad de las revisiones sistemáticas, incluidas utilizando la herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud AMSTAR2 [59].

La herramienta AMSTAR2 evalúa el riesgo de sesgo en dieciséis dominios.

Existen siete dominios considerados críticos, que, aunque no proporcionan una calificación global, pueden afectar sustancialmente la validez de una revisión y sus conclusiones, los cuales son los siguientes:

- Protocolo registrado antes de la revisión
- Adecuada búsqueda en la literatura
- Justificación de los estudios incluidos
- Riesgos de sesgo de los estudios individuales incluidos ´
- Métodos meta-analíticos apropiados
- Consideración de riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión
- Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación

AMSTAR2 es un cuestionario que contiene 16 dominios con opciones de respuesta simples: “sí” cuando el resultado es positivo; “no”, cuando no se cumplió el estándar o hay información insuficiente para responder; “sí parcial”, en casos que hubo adherencias parciales al estándar, lo que conlleva a una valoración de la confianza general en resultados de la revisión en 4 niveles: alta(ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica:

las revisiones sistemáticas proporcionan un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios) moderada (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la revisión sistemática tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la revisión sistemática puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles), críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas, la revisión sistemática no es confiable) [59]

5.12 Calidad de la evidencia en las revisiones incluidas mediante el sistema GRADE

Se evaluó la calidad de la evidencia para las intervenciones farmacológicas para el cese del hábito de fumar en el embarazo y desenlaces fetales mediante GRADE. El sistema GRADE evalúa las siguientes características:

- Limitaciones de los estudios.
- Consistencia del efecto.
- Imprecisión
- Incertidumbre acerca de si la evidencia es directa
- Sesgo de publicación

GRADE califica la calidad de la evidencia como: alta; moderada, baja, muy bajo. La evidencia se disminuyó de alta calidad en uno o dos niveles si tenía limitaciones graves o muy graves, respectivamente, según la evaluación del riesgo de sesgo, la incertidumbre acerca de si la evidencia fue directa, la presencia de inconsistencias graves, la imprecisión del efecto o el sesgo de publicación. [21]

Se elaboró un resumen del efecto de la intervención y de la medición de la calidad para cada uno de los siguientes resultados utilizando el sistema GRADE.

Materno

- Cesación tabáquica durante el embarazo validada
- Cesación tabáquica durante los primeros 6 meses postparto validada
- Cesación tabáquica durante los primeros 12 meses posparto validada
- Cesación tabáquica durante los primeros 12 meses posparto por auto reporte

Resultados secundarios

Materno

- Eventos adversos no serios

Fetal

- Aborto
- Bajo peso al nacer
- Muerte neonatal
- Anomalías congénitas
- Parto pretérmino

Las pruebas se resumieron en las tablas "Resumen de los hallazgos" que se completaron con las estimaciones de riesgo resumidas y los IC del 95%, el número de participantes y la calidad de la revisión para cada intervención y la abstinencia del consumo de tabaco en población gestante fue un resultado de revisión primario o secundario. Se planificó incluir el momento de la intervención (durante el embarazo o durante los primeros 6 a 12 meses posparto), pero todas las intervenciones dentro de las revisiones incluidas se realizaron durante el embarazo.

5.13 Síntesis de resultados

Se realizó una descripción narrativa de las revisiones sistemáticas incluidas. No se realizaron comparaciones indirectas ni metaanálisis en red. Se resumieron los principales aspectos de las revisiones recuperadas, asignando iconos gráficos para comunicar la dirección de las estimaciones del efecto de revisión y nuestra confianza en los datos disponibles, basados en los gráficos producidos por Organización Mundial de la Salud, que permite generar categorías mutuamente excluyentes. (ver Figura 1).

Figura 1.

ICONOS	
	Evidencia clara de beneficio Calidad de la evidencia moderada o alta con índice de confianza estrecho
	Evidencia clara de daño Calidad de la evidencia moderada a alta con índice de confianza estrecho
	Evidencia clara de ningún efecto o equivalencia Calidad de la evidencia moderada o alta
	Posible beneficio Calidad de la evidencia baja para posible beneficio o moderada a alta con intervalo de confianza amplió
	Posible daño Calidad de la evidencia baja para daño o moderada a alta con intervalo de confianza amplió
	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia

- Evidencia clara del beneficio (evidencia de calidad moderada o alta con IC que no cruzan la línea de ningún efecto).
- Evidencia clara de daño (evidencia de calidad moderada o alta con IC que no cruzan la línea de ningún efecto).

- Evidencia clara de ausencia de efecto o equivalencia (evidencia de calidad moderada o alta con IC estrechos que cruzan la línea de ausencia de efecto).
- Posible beneficio (evidencia de baja calidad con un beneficio claro, o evidencia de calidad moderada o alta con IC amplios que cruzan la línea de ningún efecto).
- Posible daño (evidencia de baja calidad con daño claro, o evidencia de calidad moderada o alta con IC amplios que cruzan la línea de ningún efecto).
- Beneficio o daño desconocido (evidencia de baja calidad con IC amplios que cruzan la línea de ningún efecto o evidencia de muy baja calidad).

La elección de la categoría reflejó la información sintetizada a partir de las revisiones incluidas para el resultado general de Intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante. Se utilizaron evaluaciones separadas para diferentes comparaciones cuando fue necesario (p. Ej., Cuando se comparó una intervención con ambos placebos o sin tratamiento).

6. Resultados

Las búsquedas en las bases de datos arrojaron 2011 referencias; después de eliminar las duplicaciones, se examinaron 1558 estudios. 1516 se excluyeron después de la selección del título y del resumen. Se revisaron 42 referencias de texto completo, 37 estudios se excluyeron, dado que 6 pertenecían a una población no gestante, 19 no son revisiones sistemáticas, 1 es un resumen, 1 duplicado, 2 desenlace no relevante, 1 es un protocolo, 2 son intervención diferente, 2 son revisión sistemática con ensayos clínicos incluidos en otra revisión y 1 pragmatic overview. Finalmente, cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión, cuatro de ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados y un estudio controlado no aleatorio; el proceso de selección se ilustra en el diagrama PRISMA (Figura 2).

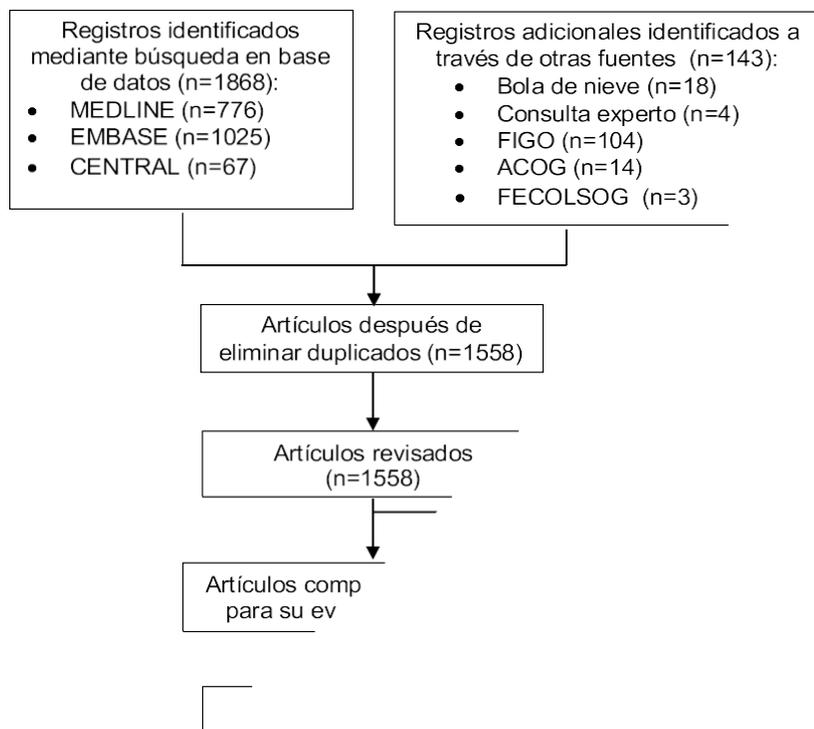


Figura 2.

6.1 Descripción de las revisiones incluidas

De las 5 revisiones sistemáticas incluidas, 3 involucraron mujeres embarazadas y 2 a población en general. Hubo una revisión para cada una de las siguientes:

- Terapia de reemplazo de nicotina o bupropión sólo o en combinación con apoyo conductual versus apoyo conductual sólo o en combinación con placebo / ninguna intervención (Claire R2020).
- Terapia de Reemplazo de nicotina versus ninguna intervención (Taylor, 2020).
- Vareniclina o bupropión versus Placebo (Turner, 2018).
- Cualquier molécula que tenga una acción farmacológica directa sobre los receptores alfa o beta adrenérgicos (agonista o antagonista) (Vanderkam, 2020).
- Uso de cigarrillos electrónicos versus cualquier tipo de ayuda farmacológica (Hartmann-Boyce J, 2021).

De las revisiones incluidas 3 de las 5 informaron intervenciones durante el embarazo y 1 informó a los seis meses y 12 meses posparto (Claire 2020). Ninguna revisión informó intervenciones antes del embarazo. El número de ensayos aleatorios que informaron datos en las revisiones sistemáticas incluidas sobre farmacoterapia para el cese de fumar en la población gestante osciló entre 1 y 34. El número de mujeres embarazadas en las revisiones incluidas osciló entre 2412 (Claire 2020) a 3376 (Turner 2018). Todas las revisiones incluyeron ensayos de países de altos ingresos. Todas las reseñas se publicaron hace más de dos años (Berlín 2014; Coleman 2012; El Mohandes 2013; Hotham

2006; Kapur 2001; Oncken 2008; Oncken 2019; Pollak 2007; Wisborg 2000; Nanovskaya 2017; Stotts 2015). 1 reseña (Oncken 2019) había realizado búsquedas en los últimos dos años y se consideraba que era un avance hasta la fecha.

6.2 Calidad metodológica de las revisiones incluidas

Cuando se evalúa los dominios AMSTAR 2, 2 revisiones (Taylor 2020; Turner 2018;) se consideraron revisiones de baja calidad, ya que presenta debilidad en los 7 dominios considerados críticos: protocolo registrado antes de la revisión, adecuada búsqueda en la literatura, justificación de los estudios incluidos, riesgos de sesgo de los estudios individuales incluidos, métodos meta analíticos apropiados, consideración de riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión, evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación.

Un estudio (Claire R) se evaluó como revisión de alta calidad, incluyó 11 estudios relacionados, nueve estudios investigaron la eficacia de diferentes formas de terapia de reemplazo de nicotina (Berlín 2014; Coleman 2012; El Mohandes 2013; Hotham 2006 ;Kapur 2001; Oncken 2008; Oncken 2019; Pollak 2007; Wisborg 2000); dos estudios investigaron el bupropión (Nanovskaya 2017; Stotts 2015); y ningún ensayo investigó otras farmacoterapias o cigarrillo electrónico para dejar de fumar. [21].

Todos los estudios incluidos de terapia de reemplazo de nicotina investigaron su eficacia proporcionada con apoyo conductual y la compararon con el apoyo conductual solo o con el apoyo más un placebo; por lo tanto, los estudios midieron el efecto de la terapia de reemplazo de nicotina proporcionada como complemento del apoyo conductual. [21].

6.3 Efecto de las intervenciones

Hemos resumido los principales resultados a continuación. Los resultados cesación tabáquica durante el embarazo validada y los resultados fetales como aborto espontáneo, bajo peso al nacer, muerte neonatal, anomalías congénitas y parto pretérmino se presenta para los diferentes tipos de intervención y se categoriza según lo referido en "resúmenes de los hallazgos": evidencia clara del beneficio; evidencia clara de daño; evidencia clara de ningún efecto o equivalencia; posible beneficio; posible daño; o beneficio o daño desconocido. Las primeras tres categorías representan evidencia GRADE de calidad moderada o alta para la cual se encontró un beneficio claro, un daño o evidencia claros de ningún efecto. Estas categorías se identifican con una marca de verificación verde, una cruz roja y un icono de signo igual verde, respectivamente (ver tabla 9). Para el beneficio o el daño "claro", el intervalo de confianza (IC) asociado con el tamaño del efecto no cruzó la línea de ningún efecto. Para las "pruebas claras de ausencia de efecto o equivalencia", se consideró que un IC que se aproximaba al rango del cociente de riesgos (CR) 0,75 a 1,25 era lo suficientemente estrecho para indicar un efecto mínimo en relación con el comparador; estos son los umbrales recomendados por GRADE (Guyatt 2011b).

Tabla 8. Características de la población

CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN PARTICIPANTE		
Claire R	Participantes	2412
	País	ESTADOS UNIDOS, AUSTRALIA, CANADÁ, DINAMARCA, FRANCIA E INGLATERRA
	Entorno clínico	HOSPITALES CLÍNICOS
	Año del estudio	MAYO 2019.
	Edad gestacional ingreso	12 A 24 SEMANAS DE GESTACIÓN
Taylor	Participantes	2340
	País	ESTADOS UNIDOS, AUSTRALIA, SUECIA Y FINLANDIA
	Entorno clínico	HOSPITALES CLÍNICOS
	Año del estudio	1980 A 12 DE JUNIO DE 2021.

	Edad gestacional ingreso	7 A 11 SEMANAS
Turner	Participantes	3376
	País	ESTADOS UNIDOS, AUSTRALIA, CANADÁ, DINAMARCA, FRANCIA E INGLATERRA
	Entorno clínico	HOSPITALES CLÍNICOS
	Año del estudio	1990 A 25 DE MAYO DE 2017.
	Edad gestacional ingreso	11 A 29 SEMANAS DE GESTACIÓN

Tabla 9. Resumen de los hallazgos

AUTOR	RESULTADO	No. DE PARTICIPANTES	RR (IC 95%)	GRADE	EFFECTOS	DESCRIPCION DEL EFECTO
Claire R	Cesación tabáquica durante el embarazo validada	2336	1.37 [1.08, 1.74]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Posible beneficio Calidad de la evidencia baja para posible beneficio o moderada a alta con intervalo de confianza amplió
	Cesación tabáquica durante los primeros 6 meses postparto validada	625	1.22 [0.84, 1,78]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Cesación tabáquica durante los primeros 12 meses postparto validada	1296	1.35 [0.97, 1.88]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia

Claire R	Aborto	1916	1.60 [0.53,4.83]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Obito	1777	1.24 [0.54,2.84]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Bajo peso	2171	0.69 [0.39,1.20]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Parto pretermino	2182	0.81 [0.59,1.11]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Muerte neonatal	1746	0.66 [0.17,2.62]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Anomalias congénitas	1401	0.73 [0.36,1.48]	⊕⊕⊖⊖ Baja	?	Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia

	Cesacion tabaquica	76	0.74 [0.21,2.64]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
Taylor	Obito	275997	1.14 [0.63,2.04]	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
	Parto pretermino	60603	1.25 [1.07,1.46]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Posible daño Calidad de la evidencia baja para daño o moderada a alta con intervalo de confianza amplió
	Anomalias congenitas	238683	1.17 [0.97,1.42]	⊕⊕⊖⊖ Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia
Turner	Proporcion de anomalias congenitas	3376	0.01[0.00,0.03]	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja		Daño o beneficio desconocido Calidad de la evidencia baja con intervalo de confianza amplió o muy baja evidencia

Tabla 10. Amstar2

AUTOR	1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyeron los componentes de PICO?	2. ¿El informe de la revisión contenía una declaración explícita de que los métodos de revisión se establecieron antes de la realización de la revisión y justificaba el informe alguna desviación significativa del protocolo?	3. ¿Los autores de la revisión explicaron su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?
Claire						
Taylor						
Turner2018						

AUTOR	7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	9. ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	11. Si se realizó un metanálisis, ¿los revisores utilizaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	12. Si se realizó un metanálisis ¿evaluaron los revisores el impacto potencial de RoB en los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?
Claire						
Taylor						
Turner 2018						

AUTOR	13. ¿Los autores de la revisión tuvieron en cuenta el RoB en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación y un análisis satisfactorios de cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de intereses, incluida la financiación que recibieron para realizar la revisión?	Grado de confianza en el resultados de la revisión
Claire					Revisión de alta calidad
Taylor					Revisión de baja calidad
Turner 2018					Revisión de baja calidad

Intervenciones para el cese del consumo de tabaco en población gestante

Intervenciones combinadas de apoyo conductual y ayudas farmacológicas

Posible beneficio. Evidencia de baja calidad con un beneficio claro (el IC no cruza la línea de ningún eDect) o evidencia de calidad moderada o alta con IC amplio

Terapia de reemplazo de nicotina y apoyo conductual combinados: evidencia de calidad baja en Claire 2020 indicó un posible beneficio en la reducción del cese de fumar con intervenciones combinadas de terapia de reemplazo de nicotina y apoyo conductual

durante el embarazo en comparación con el placebo o no intervención (RR 1.37; IC del 95%: 1,08 a 1,74; 9 ensayos, 2336mujeres), Tabla1.

Se encontró calidad de la evidencia baja en (Coleman 2012; Wisborg 2000), daño o beneficio desconocido de la terapia de reemplazo de nicotina para lograr la disminución del uso del tabaco a los 6 y 12 meses posparto (RR 1.22; IC del 95%: 0,84 a 1,78; 9 ensayos, 2336mujeres)

No existe diferencia para los desenlaces secundarios como: aborto (RR 1.60 IC95% 0.53 a 4,83), óbito (RR 1.14 IC95% 0.63 a 2.0) bajo peso (RR 0.69 IC95% 0.39 a 1.20), parto pretérmino (RR 0.81 IC95% 0.59 a 1.11),muerte neonatal (RR 0.66 IC95% 0.17 a 2.62) con calidad de calidad de la evidencia baja y daño o beneficio desconocido.

En Tylor 2018 la terapia de reemplazo de nicotina: se encontró evidencia de baja calidad, mostró un riesgo significativamente reducido de parto pretérmino en sus usuarios en comparación con los no usuarios (RR 1.25; IC del 95%: 1,07 a 1,46; 23 estudios, 60603mujeres)

- Bupropion: evidencia de baja calidad en Turner 2018 mostró daño o beneficio desconocido en la reducción del riesgo de resultados adversos del embarazo experimentados por madres, fetos después de su administración durante el embarazo en comparación con placebo (RR 0,74; IC del 95%: 0,21 a 2,64; 18 estudios; 76 mujeres), Tabla 1.
- Vareniclina: evidencia de muy baja calidad en Turner 2018 mostró daño o beneficio desconocido en el riesgo de anomalías congénitas administrada durante el embarazo en comparación con el control (RR 0,01; IC del 95%: 0,00 a 0,03; 18 estudios; 3376 mujeres), Tabla 2

7. Discusión

Actualmente existen múltiples intervenciones farmacológicas disponibles, que buscan apoyar el cese del consumo de tabaco durante la gestación. Conviene entonces que el especialista en Obstetricia y Ginecología conozca la evidencia disponible en torno a la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles, que apoyan el cese del consumo de tabaco durante la gestación. La administración de terapia farmacológica para el cese de dejar de fumar en la población gestante es incierta (RR 1.37, IC95% 1.08,1.74).

No se encontró ningún riesgo de resultados adversos en cualquier gestante o feto después del tratamiento con terapia de reemplazo de nicotina, vareniclina o bupropión para los desenlaces aborto, óbito, bajo peso al nacer, parto pretérmino, o muerte neonatal. No se encontraron pruebas de que alguno de estos tratamientos pudiera ser perjudicial durante el embarazo, pero las pruebas disponibles son de mala calidad y tampoco hay pruebas sólidas que sugieran seguridad.

Se resumió la evidencia de las revisiones Cochrane y no Cochrane relevantes sobre seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante y se asignó las intervenciones a seis categorías mutuamente excluyentes con íconos gráficos para proporcionar una indicación visual rápida para los lectores sobre la efectividad o no de estas intervenciones: evidencia clara de beneficio; evidencia clara de daño; evidencia clara de ningún efecto o equivalencia; posible beneficio; posible daño; o beneficio o daño desconocido.

7.1 Resumen de los principales resultados

Este resumen, que evalúa las intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en población gestante como resultado primario o secundario, incluyó 1 revisión Cochrane, Claire 2020 que agrupo 11 ensayos controlados aleatorios y 2412 mujeres; encontró posible beneficio del uso de terapia de reemplazo de nicotina y ayuda terapéutica para lograr cese de consumo de tabaco en mujeres embarazadas.

Dos revisiones no informaron ningún riesgo de resultados adversos en cualquier gestante o feto después del tratamiento con terapia de reemplazo de nicotina (Taylor 2020) y vareniclina o bupropión (Turner 2018), pero las pruebas disponibles son de mala calidad y tampoco hay pruebas sólidas que sugieran seguridad.

7.2 Completitud general y aplicabilidad de la evidencia

Nuestro objetivo fue resumir la evidencia relacionada con las estrategias que pueden reducir el cese del consumo de tabaco en población gestante. Sin embargo, todos los estudios incluidos se realizaron en países de ingresos altos, y sólo un estudio reclutó específicamente a mujeres de orígenes de minorías étnicas. Por lo tanto, estos hallazgos pueden no ser aplicables a los países de ingresos medianos o bajos si los patrones de tabaquismo de las mujeres o las creencias sobre el uso de medicamentos durante el embarazo difieren, y se necesitan más pruebas de estas poblaciones [21].

7.3 Calidad de la evidencia

La calidad de los resultados se calificó en su mayoría como baja de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo GRADE, principalmente debido a las limitaciones del diseño que generaron un riesgo bajo de sesgo, se consideró que la principal diferencia en la propensión al sesgo de los estudios se debía al uso o no uso de controles de placebo[21]. La mayoría de los estudios que se consideraron con un riesgo de sesgo incierto carecían de información con respecto al ocultamiento de la asignación o no informaron resultados preespecificados, además los estudios incluidos con tamaños de muestra pequeños y bajas frecuencias de resultados son imprecisos.

7.4 Posibles sesgos en el proceso de descripción general

Sabíamos que existía el riesgo de introducir sesgos en todas las etapas del proceso de descripción general y tomamos una serie de medidas para minimizarlo. Publicamos un protocolo para nuestra descripción general. Al menos dos autores de la revisión general

evaluaron de forma independiente las revisiones en cuanto a la elegibilidad para la inclusión, llevaron a cabo la extracción de datos y la evaluación de la calidad, y evaluaron la calidad de la evidencia mediante el enfoque GRADE. Una fuente potencial de sesgo se relaciona con los autores de este resumen como autores de algunas de las revisiones incluidas. Como se especificó previamente en nuestro protocolo, la extracción de datos y la evaluación de la calidad para tales revisiones fueron realizadas por dos autores de la revisión general que no eran autores de las revisiones individuales. Realizamos una búsqueda exhaustiva de base de datos Cochrane, MEDLINE/ EMBASE, CENTRAL, FIGO, ACOG, FECOLSOG de revisiones sistemáticas sin restricciones de idioma o fecha, y revisiones publicadas identificadas, así como revisiones planificadas y en curso (protocolos)

7.5 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

La revisión Cochrane realizada por Claire et al. evalúa explícitamente la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos utilizados para dejar de fumar durante el embarazo. [21].El tratamiento con terapia de reemplazo de nicotina y bupropion en el embarazo versus placebo/ninguna intervención, encontró posible beneficio del uso de terapia de reemplazo de nicotina y ayuda terapéutica para lograr cese de consumo de tabaco en mujeres embarazadas y no tiene ningún efecto sobre otros resultados fetales como aborto espontáneo, muerte neonatal, óbito, bajo peso al nacer, anomalías congénitas y parto pretérmino, Taylor, que está de acuerdo con nuestros hallazgos.

También se encontró un efecto aún incierto de la seguridad del uso del tratamiento con vareniclina o bupropion durante el embarazo sobre el riesgo de anomalías congénitas, peso al nacer o parto pretérmino debido a la certeza muy baja de la evidencia. El metaanálisis realizado por Turner et al. concluyó que el tratamiento con vareniclina o bupropion no tiene impactos positivos o negativos sobre anomalías congénitas, peso al nacer o parto pretérmino, pero tampoco pudieron identificar ninguna evidencia sólida de que su uso fuera seguro durante el embarazo.

8. Conclusiones de los autores

Esta revisión incluyó 3 estudios en los cuales se evaluó intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco en la población gestante. En ninguno de las 3 revisiones se encontró efecto benéfico, aunque tampoco daño de las intervenciones farmacológicas. Dentro de las intervenciones estudiadas, la terapia de reemplazo de nicotina durante el embarazo fue la única con un posible beneficio para el cese del consumo de tabaco, sin embargo, existe incertidumbre en torno a esta evidencia. La calidad de la evidencia sobre el efecto de bupropion, vareniclina y cigarrillos electrónicos sigue siendo baja, por lo que se requieren más ensayos clínicos con mejor calidad metodológica que puedan dar resultados más concluyentes.

9. Consideraciones éticas

Según las consideraciones éticas consignadas en la resolución 8430 de 2003, este estudio está clasificado como sin riesgo. En el presente estudio no se hará investigación con seres humanos, el trabajo consistirá en revisión de la literatura existente publicada y no publicada sobre una condición específica descrita, durante la revisión de la literatura se respetarán los principios de propiedad intelectual y se garantizará la ausencia de plagio, los autores declaramos no tener conflicto de interés.

10. Propiedad intelectual

El presente protocolo se rige bajo el reglamento sobre la propiedad intelectual del acuerdo 035 del 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional, por el cual la propiedad intelectual del presente proyecto pertenece a la Universidad Nacional de Colombia.

11. Impacto del proyecto

El conocimiento obtenido podrá ser usado para el desarrollo de intervenciones terapéuticas a mujeres gestantes fumadoras y así reducir el impacto del tabaquismo en la morbilidad materno-perinatal. Esto permitirá tomar decisiones clínicas que favorezcan a las pacientes con esta condición.

Los resultados de la presente investigación podrán ser usados, como base para el desarrollo de nuevos proyectos, que busquen mejorar la calidad de la atención a mujeres gestantes fumadoras y así reducir el impacto del tabaquismo en la morbilidad materno-perinatal. Esto puede generar nuevas ideas de investigación enfocadas a intervenciones que busquen mejorar la calidad de la atención a estas pacientes.

11.1 Impacto ambiental

El presente proyecto no genera impacto ambiental en la medida que no se generan desechos biológicos ni ambientales adicionales a los generados por la búsqueda sistemática de la información

11.2 Área temática

Según clasificación UNESCO pertenece a las ciencias médicas: ciencias clínicas: Ginecología. Código 320108

12. Cronograma de actividades

TIEMPO ESTIMADO /PROCESO	Enero – abril 2021	may-21	jun-21	jul-21	Julio - septiembre 2021	oct-21	nov-21	dic-21
Elaboración protocolo de investigación.	X							

Elaboración de estrategia de Búsqueda.		X						
Evaluación Comité de Profesores			X					
Registro de protocolo en plataforma Cochrane/Prospero.			X	X				
Selección de artículos.					X	X		
Análisis de resultados						X	X	
Elaboración de informe final							X	
Redacción Manuscrito para publicación								X

13. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	COSTOS			Aporte Cofinanciación (investigadores)	Total recursos a financiar por convocatoria
	Valor Mes	Tiempo Meses	Total		
GASTOS DE PERSONAL					
Personal para seguimiento de casos (residentes)	448000	13	5824000	5824000	0

Epidemiólogo: análisis de los datos	5500000	1	5500000	5500000	0
Servicios académicos remunerados	0	20	0	0	0
GASTOS DE OPERACIÓN					
Software de análisis			0	200000	
Materiales y suministros			500000		500000
Transportes			500000		500000
Impresiones y publicaciones					300000
TOTALES			12.324.000	11524000	1300000

14. Bibliografía

1. Jesús Mardomingo Sanz M. Protocolos de la Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil.
2. Jha P, Peto R. Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:60–8.
3. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology and Health*. 2017;32:1018–36.
4. Durán* EPT-JF. Hoja Informativa tabaco 2019. Subdirección de Investigación, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención Instituto Nacional de Cancerología ESE. 2019;:1–2.
5. Ministerio de salud. Resultados Encuesta Nacional Tabaquismo en Jóvenes. Ministerio de salud. 2018;:44.
6. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1731–7.
7. Peña E, Osorio D, Gamboa Ó, Caporale J, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2019;23:135–43.
8. Muthukrishnan A, Warnakulasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian Journal of Medical Research, Supplement*. 2018;148:35–40.
9. Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco-exposure. *European Journal of Respiratory Diseases*. 1987;70:1–7.
10. Center for Disease Control and Prevention. NHIS - Adult Tobacco Use - Glossary. AdultTobacco use Information. 2017.
11. P A, JC P, A R, A D, I H, I A-A, et al. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis*. 2013;28:323–31. doi:10.1093/MUTAGE/GET008.
12. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8:268–84.

13. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91:1194–210.
14. L L, M L, X W. Cancer type-dependent correlations between TP53 mutations and antitumor immunity. *DNA repair*. 2020;88. doi:10.1016/J.DNAREP.2020.102785.
15. Holloway AC, Salomon A, Soares MJ, Garnier V, Raha S, Sergent F, et al. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306:E443. doi:10.1152/AJPENDO.00478.2013.
16. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2001;94:270. doi:10.1177/014107680109400604.
17. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2018;6:e769–76.
18. Cortés-Yepes H. PREVALENCIA DE TABAQUISMO EN UNA POBLACIÓN DE EMBARAZADAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAÚL EN MEDELLÍN (COLOMBIA). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2011;62:127–30.
19. Poletta FA, López-Camelo JS, Gili JA, Montalvo G, Castilla EE, Del Estudio R. Consumo y exposición al humo de tabaco en mujeres embarazadas de Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. 27:2010.
20. Ebert LM, Fahy K. Why do women continue to smoke in pregnancy? *Women and Birth*. 2007;20:161–8.
21. Claire R, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020.
22. Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Katsi V, Tousoulis D. Smoking cessation strategies in pregnancy: Current concepts and controversies. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019;60:11–5.
23. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 2014;179:807–23.

24. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 2016;184:87–97.
25. Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89:423–41.
26. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Ligocka D, Mikolajewska K, Mirabella F, et al. Environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and child neurodevelopment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14.
27. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA network open*. 2019;2:e192514.
28. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27:349. doi:10.1007/S40292-020-00396-9.
29. P T, J M, M W. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological reports: PR*. 2005;57:143–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886412/>. Accessed 1 Sep 2021.
30. Sailer S, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, García-Algar O. Impact of nicotine replacement and electronic nicotine delivery systems on fetal brain development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16.
31. IM F, AC E, N G, M M, MF S, EK R. Nicotine pharmacokinetics of electronic cigarettes: A review of the literature. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2018;100:25—34. doi:10.1016/J.YRTPH.2018.09.004.
32. Bowker K, Lewis S, Coleman T, Cooper S. Changes in the rate of nicotine metabolism across pregnancy: A longitudinal study. *Addiction*. 2015;110:1827–32.
33. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019.
34. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41:713. </pmc/articles/PMC5083079/>. Accessed 18 Sep 2021.
35. Perkins KA, Karelitz JL, Boldry MC. Reinforcement Enhancing Effects of Nicotine Via Patch and Nasal Spray. *Nicotine & Tobacco Research*. 2019;21:778. doi:10.1093/NTR/NTY038.

36. MG K, AM AH. Varenicline. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2012;37:389–411. doi:10.1016/B978-0-12-397220-0.00010-6.
37. Ne H, Faessel M, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Varenicline for Smoking Cessation.
38. Varenicline. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501688/>. Accessed 18 Sep 2021.
39. Tran DT, Preen DB, Einarsdottir K, Kemp-Casey A, Randall D, Jorm LR, et al. Use of smoking cessation pharmacotherapies during pregnancy is not associated with increased risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based cohort study. *BMC Medicine*. 2020;18. doi:10.1186/S12916-019-1472-9.
40. LM M, GA D, E C, A S, LC C, M H, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:1552. doi:10.1136/BMJ.B1081.
41. S S, H B-S. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA network open*. 2019;2. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.2514.
42. Varenicline Pregnancy Cohort Study - Study Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01290445>. Accessed 10 Oct 2021.
43. P T, D V, RJ C, NL B. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction (Abingdon, England)*. 2019;114:1951–69. doi:10.1111/ADD.14721.
44. A E, S R. Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65:325–30. doi:10.1007/S00228-008-0609-0.
45. Jeong SH, Newcombe D, Sheridan J, Tingle M. Pharmacokinetics of cytisine, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Testing and Analysis*. 2015;7:475–82.
46. Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ*. 2018;190:E596.
47. Vaporizers, E-Cigarettes, and other Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) | FDA. <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/vaporizers-e-cigarettes-and-other-electronic-nicotine-delivery-systems-ends>. Accessed 14 Oct 2021.

-
48. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye E, Khan MA, et al. Bupropion Hydrochloride. In: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Academic Press Inc.; 2016. p. 1–30.
49. Fokina VM, Xu M, Rytting E, Abdel-Rahman SZ, West H, Oncken C, et al. Pharmacokinetics of Bupropion and Its Pharmacologically Active Metabolites in Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016;44:1832. doi:10.1124/DMD.116.071530.
50. SR K, RT B, CD E, AB C, E A-A, MA K, et al. Bupropion Hydrochloride. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2016;41:1–30. doi:10.1016/BS.PODRM.2015.12.001.
51. JA C, JG M, BR H, IS C, JM S, AM W. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:474–84. doi:10.1002/PDS.1296.
52. Higgins G. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Handbook. 2011;:649. <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Accessed 31 May 2021.
53. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2019.
54. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisión sistemática y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64:688–96.
55. García-Perdomo HA. Evidence synthesis and meta-analysis: A practical approach. *International Journal of Urological Nursing*. 2016;10:30–6.
56. Arias MM. Lectura crítica en pequeñas dosis. 2015;:185–8.
57. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;69:225–34.
58. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook | Cochrane Training. the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Handbook. 2013. <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>. Accessed 11 Apr 2021.
59. Shea BJ y col. BMJ. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Vol. 21. No 1. Evidencia: 2018.