



Clonidina para el abandono del hábito de fumar

Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL

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.....	2
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	2
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	2
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
CALIDAD METODOLÓGICA.....	3
RESULTADOS.....	3
DISCUSIÓN.....	3
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	4
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	5
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	5
REFERENCIAS.....	5
TABLAS.....	7
Characteristics of included studies.....	7
Characteristics of excluded studies.....	8
CARÁTULA.....	9
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	10
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	10
01 Clonidina versus placebo.....	10
01 Abandono del hábito de fumar.....	10

Clonidina para el abandono del hábito de fumar

Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL

Esta revisión debería citarse como:

Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidina 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: 12 de mayo de 2004

Fecha de la modificación significativa más reciente: 12 de mayo de 2004

RESUMEN

Antecedentes

La clonidina se usó originalmente para disminuir la presión arterial. Actúa en el sistema nervioso central y puede reducir los síntomas de abstinencia en diversas conductas adictivas, entre ellos el consumo de tabaco.

Objetivos

El objetivo de esta revisión es determinar la efectividad de la clonidina para ayudar a que los fumadores abandonen el hábito.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco (Cochrane Tobacco Addiction Group) para obtener ensayos sobre la clonidina. Fecha de la búsqueda más reciente: Mayo 2004.

Criterios de selección

Se consideraron los ensayos aleatorios de clonidina versus placebo con la variable principal de evaluación de abandono del hábito de fumar evaluaron al menos 12 semanas después del final del tratamiento.

Recopilación y análisis de datos

Se extrajeron los datos por duplicado sobre el tipo de sujetos, la dosis y la duración del tratamiento con clonidina, las medidas de resultados, el método de asignación al azar, y la integridad del seguimiento.

La principal medida de resultado fue la abstinencia del tabaco después de un seguimiento de al menos 12 semanas en pacientes que fumaban al inicio del estudio. Se utilizó la definición más rigurosa de abstinencia para cada ensayo, y de ser posible, las tasas de validación bioquímicas. Cuando fue apropiado, se realizó un metanálisis mediante un modelo de efectos fijos.

Resultados principales

Seis ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Hubo tres ensayos de clonidina oral y tres de transdérmica. Se ofreció un servicio de asesoramiento conductual a todos los participantes en cinco de los seis estudios.

Hubo un efecto estadísticamente significativo de la clonidina en uno de estos ensayos. El odds-ratio combinado para el éxito con clonidina versus placebo fue de 1,89 (intervalo de confianza del 95%: 1,30 a 2,74). Hubo una alta incidencia de efectos secundarios dependientes de la dosis, en particular la sequedad bucal y la sedación.

Conclusiones de los autores

Partiendo de un número pequeño de ensayos, en los cuales hay posibles fuentes de sesgo, la clonidina es efectiva para promover el abandono del hábito de fumar. La prominencia de los efectos secundarios limita la utilidad de la clonidina para el abandono del hábito de fumar.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

La clonidina ayuda a los fumadores a dejar el cigarrillo, pero presenta efectos adversos

La clonidina es un fármaco utilizado para disminuir la presión arterial, pero también puede reducir los síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol. La revisión de los ensayos halló que la clonidina puede llevar a un aumento pequeño del número de personas con posibilidades de abandonar el hábito de fumar. Sin embargo, la calidad de los ensayos fue deficiente, lo que hace las pruebas sean menos fiables. Los efectos adversos de la clonidina incluyeron sequedad bucal y sedación. Es posible que la clonidina no sea la mejor opción para las personas que tratan de abandonar el hábito de fumar, pero quizás sea útil para las personas que no reciben ayuda de tratamientos de reemplazo de nicotina o de antidepresivos.

ANTECEDENTES

La clonidina se comercializa como un agente antihipertensivo y se ha recomendado como tratamiento para los síndromes de dolor crónico (Bredfeldt 1989), sofocos menopáusicos (Edington 1980; Ginsburg 1985), síndrome de Tourette (Leckman 1985) y abstinencia del abuso de opiáceos o alcohol (Gold 1993; Manhem 1985). Más recientemente, se ha descrito el uso de clonidina como un tratamiento para el abandono del hábito de fumar. Los estudios del síntoma de abstinencia del tabaco a doble ciego informaron de una mejoría del deseo, la ansiedad, la inquietud, la tensión y el hambre gracias al tratamiento con clonidina (Glassman 1984; Gourlay 1994a; Hao 1988; Ornish 1988; Prochazka 1992) aunque otro estudio (Franks 1989) no logró hallar ningún efecto. Estos mismos estudios hallaron que la sedación y otros efectos centrales indeseables acompañan al tratamiento con clonidina.

Una revisión anterior que evaluaba la frecuencia de los efectos adversos (Gourlay 1995) halló que éstos fueron comunes. Entre un 23% y un 92% (media del 71%) de pacientes que tomaron clonidina, en comparación con 4% a 61% (media del 28%) de pacientes que tomaron placebo, describieron algún efecto adverso (EA). Los EA más frecuentes fueron sequedad bucal, sedación y mareos. El 10% de los pacientes que tomaron una dosis de 0,3 mg. informó de hipotensión postural sintomática. El doble de los pacientes que tomaron clonidina interrumpió el fármaco prematuramente debido a experiencias adversas en comparación con los que recibieron placebo (7%).

El objetivo de esta revisión fue evaluar sistemáticamente la efectividad de la clonidina para el abandono del hábito de fumar.

OBJETIVOS

Determinar la efectividad del tratamiento con clonidina para ayudar a los fumadores a dejar el cigarrillo.

La hipótesis evaluada fue que el tratamiento con clonidina es más efectivo que placebo para lograr abandono del hábito de fumar a largo plazo.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Estudios aleatorios controlados con placebo.

Tipos de participantes

Cualquier fumador.

Tipos de intervención

Tratamiento con clonidina oral o transdérmica con una dosis diaria máxima de $\geq 0,2$ mg.

Tipos de medidas de resultado

El abandono del hábito de fumar, evaluado por medio de un seguimiento de al menos 12 semanas después de la finalización del tratamiento farmacológico.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios se identificaron del registro especializado del Grupo de Adicción al Tabaco que se ha desarrollado mediante la estrategia definida en los detalles del Grupo de revisión. Esta se contrastó con las listas de referencias de revisiones anteriores y con el metanálisis en el tema, y las búsquedas en MEDLINE y PsycLIT que combinaron los términos MeSH "clonidine" y "smoking". Fecha de la búsqueda más reciente: Mayo 2004. La información sobre los estudios no publicados se solicitó mediante el correo electrónico de la Society for Research on Nicotine and Tobacco.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores (SG y LS) extrajeron de manera independiente los datos sobre el número de participantes que habían dejado de fumar al final del seguimiento.

En cada estudio se utilizaron los criterios disponibles más estrictos para definir el abandono, de esta manera se obtuvieron las cifras para la abstinencia sostenida en preferencia a la

prevalencia puntual donde ambas estaban presentes. En los estudios donde se disponía de la validación bioquímica del abandono del hábito, solamente se consideró que abandonaron el hábito de fumar los participantes que cumplían con los criterios para la abstinencia bioquímicamente confirmada. Si los pacientes se perdieron durante el seguimiento, estos se consideraron fumadores recurrentes.

Se calculó un odds-ratio combinado con intervalos de confianza del 95% por medio del método de Peto

Se obtuvieron datos no publicados de tres autores (Cummings 1991; Glassman 1993; Villagra 1989).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 21 ensayos que parecieron evaluar la eficacia de la clonidina en el abandono del hábito de fumar. Algunos de estos sólo registraron las variables principales de evaluación del síntoma de abstinencia, pero la mayoría se excluyó porque el seguimiento para el abandono fue demasiado corto. Dos ensayos compararon clonidina con otros tratamientos (uno con el chicle de nicotina (Aparici 1994) y el otro con chicle de nicotina y naltrexona (Ahmadi 2003)) pero sin grupo placebo. En la sección de "Estudios excluidos" se presenta un resumen de los detalles de estos ensayos.

Se identificaron seis ensayos que cumplieron con los criterios para la inclusión en el metanálisis, contando con 776 participantes. Los participantes fueron voluntarios reclutados de ámbitos comunitarios (cinco ensayos) y de una clínica de medicina interna. Cuatro ensayos describieron a los participantes como fumadores muy dependientes.

La clonidina se tomó por vía oral en tres ensayos y transdérmica en tres. La dosis oral osciló entre un máximo permitido de 0,15 mg por día a 0,45 mg por día. Por lo general, la dosis se individualizó de acuerdo con la tolerancia o el peso corporal y se desarrolló antes del día del abandono. Las dosis transdérmicas fueron de 0,1 a 0,3 mg por día.

Cinco de los ensayos ofrecieron alguna forma de tratamiento conductual o asesoramiento a todos los participantes. Un ensayo (Hilleman 1993) asignó al azar a la mitad de los grupos de clonidina y control a un tratamiento conductual, y los resultados con y sin tratamiento se combinaron en el análisis.

CALIDAD METODOLÓGICA

Ningún estudio informó sobre detalles de los procedimientos de asignación al azar con suficiente precisión como para evaluar la posibilidad del sesgo de asignación. En ninguno de los ensayos incluidos se informó sobre la evaluación del cegamiento.

En dos ensayos, no hubo comprobaciones bioquímicas de abstinencia en el seguimiento máximo. La cotinina plasmática

< 15 µg/ml se usó en un ensayo, la cotinina salival < 20 µg/ml en uno, el CO expirado en uno y la medición al azar de tiocianato en plasma en uno. No estaba claro en los ensayos si fue necesaria la abstinencia sostenida.

RESULTADOS

Los seis estudios que cumplieron con los criterios favorecieron al tratamiento con clonidina, aunque sólo uno (Glassman 1988) estableció una conclusión estadísticamente significativa. La combinación de los resultados de los seis estudios arroja un odds-ratio [OR] combinado de 1,89 (intervalos de confianza del 95% [IC]: 1,30 a 2,74), lo que sugiere que la clonidina es efectiva. Esto es igual a un aumento absoluto de la probabilidad de dejar de usar clonidina de alrededor del 9%, debido a la tasa de abandono del 14% entre los grupos de control combinados.

Existe un sesgo potencial al excluir del metanálisis los estudios con seguimiento a corto plazo. Para abordar esto, se realizó un segundo metanálisis que incluyó a los 15 estudios aleatorios controlados con placebo disponibles que informaron sobre las tasas de abandono del hábito de fumar (ver lista de estudios incluidos y excluidos), mediante las tasas de abandono posterior al tratamiento para los estudios de un plazo más largo. En este análisis el OR combinado fue de 1,50 (IC del 95%: 1,22 a 1,83; datos no descritos).

Algunos estudios de clonidina informaron de tendencias hacia una mayor eficacia de clonidina para las mujeres (Glassman 1988; Glassman 1993; Hilleman 1993; Villagra 1989). Debido a que estos resultados en gran parte se basan en el análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela. Entre los estudios incluidos sólo uno (Glassman 1993) se estratificó por sexo antes de la asignación al azar. Lamentablemente, el estudio incluyó pocos participantes en cada estrato y, como resultado, la tendencia a favor del tratamiento con clonidina para las mujeres en el seguimiento de 12 meses no pudo ser estadísticamente significativa debido a un error de tipo dos (es decir no detectar un efecto verdadero). En el estudio Glassman 1993, los hombres y las mujeres bajo tratamiento con clonidina presentaron la misma tasa de abandono del hábito de fumar al final del tratamiento (31% versus 32% a las diez semanas). Fue evidente la diferencia entre sexos debido a que las mujeres en el grupo placebo tuvieron menos éxito que los hombres (20% versus 31%), lo que sugiere que las mujeres de este estudio desde el principio tenían menos probabilidades de abandonar que los hombres. En otros dos estudios aleatorios de clonidina, las mujeres tratadas con placebo tuvieron menos éxito que los hombres (Glassman 1988; Villagra 1989).

DISCUSIÓN

El resultado de acuerdo con lo que midió el OR combinado se compara de manera favorable con el de todas las formas de tratamiento de reemplazo de nicotina del 1,73 (IC del 95%:

1,62 a 1,85) que se hallaron en el metanálisis de Silagy (Silagy 2001) y el del antidepresivo bupropion (Hughes 2001). En comparación con el reemplazo de nicotina, la precisión del resultado combinado de clonidina es menor porque hay menos estudios y los intervalos de confianza son más amplios. El sesgo favorable al tratamiento con clonidina puede haber surgido de muchas fuentes, entre ellas: la asignación al azar poco satisfactoria, el cegamiento inadecuado de los participantes o investigadores, la existencia de estudios negativos desconocidos, y las definiciones poco estrictas del resultado del abandono del hábito de fumar. Sin embargo, el hallazgo de un efecto significativo de la clonidina permaneció cuando el análisis se expandió para incluir estudios que informaron solamente un seguimiento a corto plazo. Los datos disponibles no eran suficientes para confirmar o refutar las diferencias de la efectividad de la clonidina debido al sexo.

Al considerar la utilización de algún tipo de tratamiento, la eficacia debe compararse con los efectos adversos para el grupo o el individuo a tratar. La clonidina presenta síntomas clínicamente significativos de sedación e hipotensión postural que se manifiestan de una manera dependiente de la dosis paralelamente a la eficacia.

Los efectos adversos de la clonidina hacen que no sea apropiada como componente del tratamiento farmacológico "de primera línea" en las intervenciones para el abandono del hábito de fumar. Los tratamientos de reemplazo de nicotina son preferibles para uso general porque, a diferencia de la clonidina, rara vez causan efectos adversos que dificultan la vida diaria normal (ICRF GPRG 1993; Russell 1993; TNSG 1991). De igual manera, mientras que el bupropion puede asociarse con reacciones adversas graves como convulsiones, por lo general se tolera mejor que la clonidina (Hughes 2001).

El tratamiento con clonidina es sumamente atractivo para situaciones donde tendrá múltiples efectos beneficiosos o cuando los síntomas de abstinencia son intensos. Por ejemplo, los efectos sedativos pueden ser convenientes durante el período de abstinencia de la nicotina si un fumador sufre demasiada agitación y ansiedad y el tratamiento de reemplazo de la nicotina no puede aliviarlo. La clonidina podría agregarse a, o utilizarse en lugar de, el tratamiento de reemplazo de la nicotina en esa circunstancia. El tratamiento con clonidina también podría tener una función en el tratamiento de abstinencia de un período de consumo de fármacos múltiples, porque puede aliviar los síntomas de abstinencia de fármacos diferentes a la nicotina.

La dosis recomendada de los estudios disponibles es 100 µg dos veces al día (oral o parche transdérmico equivalente), con una dosis máxima de alrededor de 400 µg por día, de acuerdo con lo tolerado. Si el tratamiento con clonidina se planifica antes del día de abandono debe iniciarse 48 a 72 horas antes del abandono del hábito de fumar. Esto permitirá que haya tiempo para alcanzar las concentraciones de plasma de estado constante antes de la aparición de los síntomas de abstinencia del tabaco. Sin embargo, debido a la naturaleza de segunda

línea del tratamiento con clonidina para el abandono del hábito de fumar, el tratamiento tiene grandes probabilidades de iniciarse después del día de abandono, cuando las estrategias alternativas no han sido exitosas, o cuando se presentan síntomas de abstinencia graves. Debido a que la eficacia del tratamiento con clonidina se relaciona con el síndrome de abstinencia nicotínica aguda (US DHHS 1988) (es decir, perdura tres a cuatro semanas después del abandono del hábito de fumar), es posible que el tratamiento probablemente no deba extender más allá de este período. Se recomienda la alteración de la dosis durante varios días al final del tratamiento para evitar efectos de abstinencia de la clonidina misma. La necesidad de alteración se aplica en particular a pacientes hipertensos, que están en riesgo de hipertensión de rebote, y a pacientes con diabetes que pueden experimentar hipoglucemias relativas.

En conclusión, la clonidina es efectiva para promover el abandono del hábito de fumar. Sin embargo debido a una elevada incidencia de efectos adversos, como la sequedad bucal y la sedación, no es un tratamiento de primera línea. Más bien quizás sea ideal para el subgrupo de fumadores que también se beneficiarían con sus efectos sedativos, por ejemplo los fumadores que tienden a experimentar niveles altos de agitación y ansiedad cuando dejan de fumar.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Partiendo de los estudios disponibles es razonable considerar a la clonidina oral o transdérmica como un tratamiento farmacológico de segunda línea para el abandono del hábito de fumar. Es esencial que se realice una supervisión médica minuciosa para valorar la dosis de manera adecuada y realizar controles de la presencia de efectos adversos potencialmente severos. El uso cada vez mayor de antidepresivos como una opción, o complemento, al reemplazo de nicotina significa que la clonidina tiene pocas probabilidades de usarse en el ámbito de atención primaria, pero puede desempeñar alguna función en el tratamiento especializado.

Implicaciones para la investigación

El hallazgo de que la clonidina, un agonista de los receptores adrenérgicos alfa2 y de imidazolina, tiene eficacia en el abandono del hábito de fumar sugiere que se justifica el trabajo adicional en esta área. Un aspecto clave de la investigación futura será si la eficacia de los fármacos que actúan por medio de estos mecanismos puede disociarse de los efectos adversos. Tales mejoras en la relación beneficio/riesgo pueden permitir el uso de primera línea en una población amplia de fumadores.

AGRADECIMIENTOS

Steven Gourlay recibió apoyo de una beca del National Heart Foundation of Australia Overseas Research, y ahora es un empleado de la compañía de biotecnología, Genentech Inc.

Neal Benowitz recibió subvenciones de US Public Health Service DA02277 y DA01696.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Steven Gourlay recibió subvenciones (1990-1994) por parte de los fabricantes de los tratamientos de reemplazo de nicotina y de la clonidina. Neal Benowitz es un consultor de diversas compañías farmacéuticas que fabrican o comercializan los productos de reemplazo de nicotina.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- National Heart Foundation AUSTRALIA
- US Public Health Service USA
- NHS Research and Development National Cancer Programme, England UK

Recursos internos

- University of California, San Francisco USA
- Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group UK

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Glassman 1988 (published data only)

Glassman AH, Stetner F, Walsh T, Raizman PS, Fleiss J, Cooper TB et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988;259:2863-6. 1988215096.

Glassman 1993 (published and unpublished data)

Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;54:670-9. 1994101785.

Hao 1988 (published data only)

Hao-W, Young D, Wei H. Effect of clonidine on cigarette cessation and in the alleviation of withdrawal symptoms [published erratum appears in *British Journal of Addiction* 1988;83:1467]. *British Journal of Addiction* 1988;83:1221-6. 1989051247.

Hilleman 1993 (published data only)

Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG, Lucas BD. Randomized, controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993;27(9):1025-8. 1994033819.

Niaura 1996 (published data only)

Niaura R, Brown RA, Goldstein MG, Murphy JK, Abrams DB. Transdermal clonidine for smoking cessation - a double-blind randomized dose-response study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1996;4:285-91.

Villagra 1989 (published and unpublished data)

*Villagra VG. Transdermal clonidine for smoking cessation: a randomized trial. *Clinical Research* 1991;39:640A.

Villagra VG, Rosenberger JL, Girolami S. Transdermal clonidine for smoking cessation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Circulation* 1989;80 Suppl II(4):11-58.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Ahmadi 2003

Ahmadi J, Ashkani H, Ahmadi M, Ahmadi N. Twenty-four week maintenance treatment of cigarette smoking with nicotine gum, clonidine and naltrexone. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;24:251-5.

Aparici 1994

Aparici M, Fernandez Gonzalez AL, Alegria E. Clonidine in the treatment of tobacco withdrawal. Comparison with nicotine chewing gum [Clonidina en el tratamiento de la deshabituacion tabaquica. Comparacion con chicles de nicotina]. *Revista Clinica Espanol* 1994;194:453-6. 1994360075.

Appel 1987

Appel D. Clonidine helps cigarette smokers stop smoking. *American Review of Respiratory Diseases* 1987;135(Suppl):A354.

Cummings 1991

Cummings KM. A double-blind placebo controlled multi-center trial of two dosage strengths of Catapres-TTS in smoking cessation. *Unpublished draft manuscript*.

Davison 1988

Davison R, Kaplan K, Fintel D, Parker M, Anderson L, Haring O. The effect of clonidine on the cessation of cigarette smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988;44:265-7. 1988328255.

Franks 1989

Franks P, Harp J, Bell B. Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting [comment in: *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2746-7]. *JAMA* 1989;262:3011-3. 1990041180.

Glassman 1984

Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP, Rosenfeld B. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1984;226:864-6. 1985040395.

Gourlay 1994

Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Kutin J, McNeil J. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994;55(1):64-9. 1994130495.

Grimaldi 1987

Grimaldi B, Demaria C, Loufrani E, Bang F, Geslin P, Lagrue G. Results of a controlled study of clonidine vs placebo for cessation of smoking [Résultats d'une étude contrôlée clonidine/placebo dans le sevrage tabagique]. *Sem Hop Paris* 1987;63:3369-70.

Hilleman 1989

Hilleman DE, Mohiuddin SM, Malesker MA, Delcore MG, Sketch MH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of transdermal clonidine in smoking cessation. *Chest* 1989;96(Suppl):208S.

Murray 1989

Murray KM, Cappello C, Baez SA. Lack of efficacy of transdermal clonidine in a smoking cessation class. *American Review of Respiratory Diseases* 1989;139(Suppl):A338.

Nana 1998

Nana A, Praditswan R. Clonidine for smoking cessation. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1998;81:87-93. 1998190741.

Ornish 1988

Ornish SA, Zisook S, McAdams LA. Effects of transdermal clonidine treatment on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 1988;148:2027-31. 1988325758.

Prochazka 1992

Prochazka AV, Petty TL, Nett L, Silvers GW, Sachs DPL, Rennard SI et al. Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 1992;152:2065-9. 1993037954.

Wu 1997

Wu Gue-qiang et al. 'Effects of transcutaneous clonidine refraining of the nicotine addiction' [poster 311]. *Abstracts of the 10th World Conference on Tobacco or Health; Aug 24-28; Beijing, China.* 1997:208.

Referencias adicionales

Bredfeldt 1989

Bredfeldt RC, Sutherland JE, Kruse JE. Efficacy of transdermal clonidine for headache prophylaxis and reduction of narcotic use in migraine patients. *Journal of Family Practice* 1989;29:153-6. 1989328360.

Edington 1980

Edington RF, Chagnon J-P, Steinburg WM. Clonidine (dixarit) for menopausal flushing. *Canadian Medical Association Journal* 1980;123:23-5. 1981022463.

Ginsburg 1985

Ginsburg J, O'Reilly B, Swinhoe J. Effect of oral clonidine on human cardiovascular responsiveness: a possible explanation of the therapeutic action of the drug in menopausal flushing and migraine. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1985;92:1169-75. 1986051315.

Gold 1993

Gold MS. Opiate addiction and the locus coeruleus: The clinical utility of clonidine, naltrexone, methadone, and buprenorphine. *The Psychiatric Clinics of North America* 1993;16:61-73. 1993205610.

Gourlay 1994a

Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Kutin J, McNeil J. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994;55(1):64-9. 1994130495.

Gourlay 1995

Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy?. *Drugs* 1995;50:197-207. 1996131150.

Hughes 2001

Hughes JR, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software. CD000031.

ICRF GPRG 1993

Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group. Effectiveness of a nicotine patch in helping people stop smoking: results of a randomised trial in general practice. *BMJ* 1993;306:1304-8. 1993299146.

Leckman 1985

Leckman JF, Detlor J, Harcherik DF, Ort S, Shaywitz BA, Cohen DJ. Short- and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine: a clinical perspective. *Neurology* 1985;35:343-51. 1985138507.

Manhem 1985

Manhem P, Nilsson LH, Moberg A, Wadstein J, Hokfelt B. Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9:238-43. 1985249173.

Russell 1993

Russell MAH, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Saw U, Connor P. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993;306:1308-12. 1993299147.

Silagy 2001

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software. CD000146.

TNSG 1991

Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991;266:3133-8. 1992065541.

US DHHS 1988

U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking - Nicotine Addiction: A report of the Surgeon General*. US DHHS, 1988.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Glassman 1988
Methods	Random allocation, double blind
Participants	71 volunteer heavy (>20/day) smokers aged 18-55, with previous failed quit attempts
Interventions	All participants received individual behavioural counselling Treatment: 150-300 ug clonidine/day Control: matched placebo
Outcomes	Cessation at 4 weeks verified by serum cotinine Cessation at 26 weeks by self report.
Notes	Only subjects who had reduced their smoking level to less than 50% of baseline by quit day were entered in study (post-randomization exclusions) Variable dosage.
Allocation concealment	B
Study	Glassman 1993
Methods	Random allocation, double-blind, stratified by sex and history of depression
Participants	300 volunteer heavy (>20/day) smokers
Interventions	All participants received individual behavioural counselling Treatment: Oral clonidine, 150-750 ug/day Control: Matched placebo
Outcomes	Abstinence at 10 weeks, 6 months and 12 months, verified by plasma cotinine.
Notes	Only subjects who had reduced their smoking level to less than 50% of baseline by quit day were entered in study. Variable dosage.
Allocation concealment	B
Study	Hao 1988
Methods	Random allocation, double blind
Participants	118 heavy (over 20/day) smokers
Interventions	Treatment 1: Oral clonidine, 0.075 ug, 1 or 2 three times/day for 4 weeks Treatment 2: Oral diazepam, 2.5 ug, 1 or 2 three times/day for 4 weeks Control: placebo tablets
Outcomes	Smoking cessation at end of treatment (4 weeks), and at follow-up (av 4.5 months later). No biochemical validation, although checks made with co-workers and family.
Notes	Treatment 1 vs control used for comparison All participants received at least 3 one hour sessions with a psychiatrist
Allocation concealment	B
Study	Hilleman 1993
Methods	Random allocation, double blind
Participants	150 volunteer heavy (>1 pack/day for 3 years) cigarette smokers
Interventions	Treatment: Transdermal clonidine 0.1 -0.2 ug/day with/without behaviour modification Control: Placebo patches with/without behaviour modification

Characteristics of included studies

Outcomes	Cessation rates at 6, 12, 24 and 52 weeks of follow up, verified by random plasma thiocyanate monitoring
Notes	Behaviour modification consisted of one hour standardized group-training classes weekly for 12 months. With/without behaviour modification groups combined in comparison
Allocation concealment	B
Study	Niaura 1996
Methods	Random allocation, double blind
Participants	72 volunteer smokers (>10/day). 54 contribute to meta-analysis
Interventions	All participants received 4 sessions of individual behavioural treatment. Treatment: Transdermal clonidine 0.1 ug, 0.2 ug or 0.3 ug Control: Matched placebo
Outcomes	Abstinence at end of treatment, validated by CO <10ppm, and at 12 months, verified by saliva cotinine <20 ug/ml.
Notes	0.2 ug and 0.3 ug treatments compared with placebo.
Allocation concealment	B
Study	Villagra 1989
Methods	Random allocation, double blind
Participants	121 smokers, no further information
Interventions	Treatment: Transdermal clonidine 0.2 ug/day for 11 weeks Control: Placebo patch
Outcomes	Abstinence at 1,4,8,12 and 24 weeks, verified by expired CO
Notes	Information from abstract only
Allocation concealment	B

Notas:

CO: Carbon monoxide

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Ahmadi 2003	Clonidine vs nicotine gum and naltrexone. No placebo comparison group
Aparici 1994	Clonidine vs nicotine gum. No placebo comparison group
Appel 1987	Maximum follow up 10 weeks from start of Rx
Cummings 1991	Maximum follow up 12 weeks from quit day. Multicentre trial (350 participants) comparing 0.1 ug and 0.2 ug clonidine patch (Catapres) with placebo. 0.2 ug dose used for sensitivity analysis.
Davison 1988	10 week follow up from end of Rx
Franks 1989	Maximum follow up 4 weeks
Glassman 1984	Trial of effect on withdrawal symptoms not cessation

Characteristics of excluded studies

Gourlay 1994	Study of withdrawal symptoms
Grimaldi 1987	10 week follow up from end of Rx.
Hilleman 1989	Maximum follow up 3 months.
Murray 1989	Maximum follow up 4 weeks.
Nana 1998	Maximum follow up 4 weeks. Smoking cessation endpoint not defined.
Ornish 1988	Trial of effect on withdrawal symptoms not cessation
Prochazka 1992	5 week follow up from end of Rx
Wu 1997	Insufficient information in abstract on methods and results.

CARÁTULA

Titulo	Clonidina para el abandono del hábito de fumar
Autor(es)	Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL
Contribución de los autores	SG inició la revisión, identificó los estudios, extrajo los datos y redactó el texto. LS ayudó en la identificación de estudios y la extracción de datos. NB contribuyó con el texto y la asistencia editorial científica.
Número de protocolo publicado inicialmente	La información no está disponible
Número de revisión publicada inicialmente	1997/1
Fecha de la modificación más reciente"	12 mayo 2004
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	12 mayo 2004
Cambios más recientes	Actualizada en junio de 2001. No se agregaron cambios en la lista de los estudios excluidos ni en el análisis de sensibilidad sobre la repercusión de excluir a los estudios a corto plazo, a excepción de un estudio amplio no publicado sin seguimiento a largo plazo. Se agregó la sección de 'Repercusiones para la investigación' Actualizada en mayo de 2004. Se agregó un estudio pequeño (Ahmadi 2003) a los excluidos. Ausencia de grupos de comparación con placebo.
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	10 mayo 2004

Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Steven Gourlay MBBS FRACP PhD 16 Manning Street Queens Park NSW 2022 AUSTRALIA Teléfono: +61 2 9389 0141 E-mail: gourlaysf@yahoo.com Facsimile: +61 2 9389 0769
Número de la Cochrane Library	CD000058-ES
Grupo editorial	Cochrane Tobacco Addiction Group
Código del grupo editorial	HM-TOBACCO

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Clonidina versus placebo				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	6	776	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	1.89 [1.30, 2.74]

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 Clonidina versus placebo

01.01 Abandono del hábito de fumar

